

REVISTA ESPAÑOLA DE

# TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen I – Número 3 – Diciembre de 2006

## **Subtalamotomía en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Descripción de un método de ablación y revisión**

Gerardo López Flores, Lázaro Álvarez González, Raúl Macías González, Ramsés Fernández Melo, Juan Teijeiro Amador, Jorge Guridi, José Obeso, Orlando Cruz García, Fernando Seijo Fernández, Luis Menéndez Guisasaola, Carlos Salvador Aguiar, Javier López del Val, Esther Suárez San Martín, Ciara García Fernández, Rafael Rodríguez, Maylen Carballo-Barreda  
*CIMEQ-CIREN, La Habana, Cuba. Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.*

## **Situación actual del tratamiento del temblor esencial**

Elena López García  
*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.*

## **Alteraciones conductuales y emocionales en la enfermedad de Parkinson**

Javier Pagonabarraga Mora, Jaime Kulisevsky Bojarski  
*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

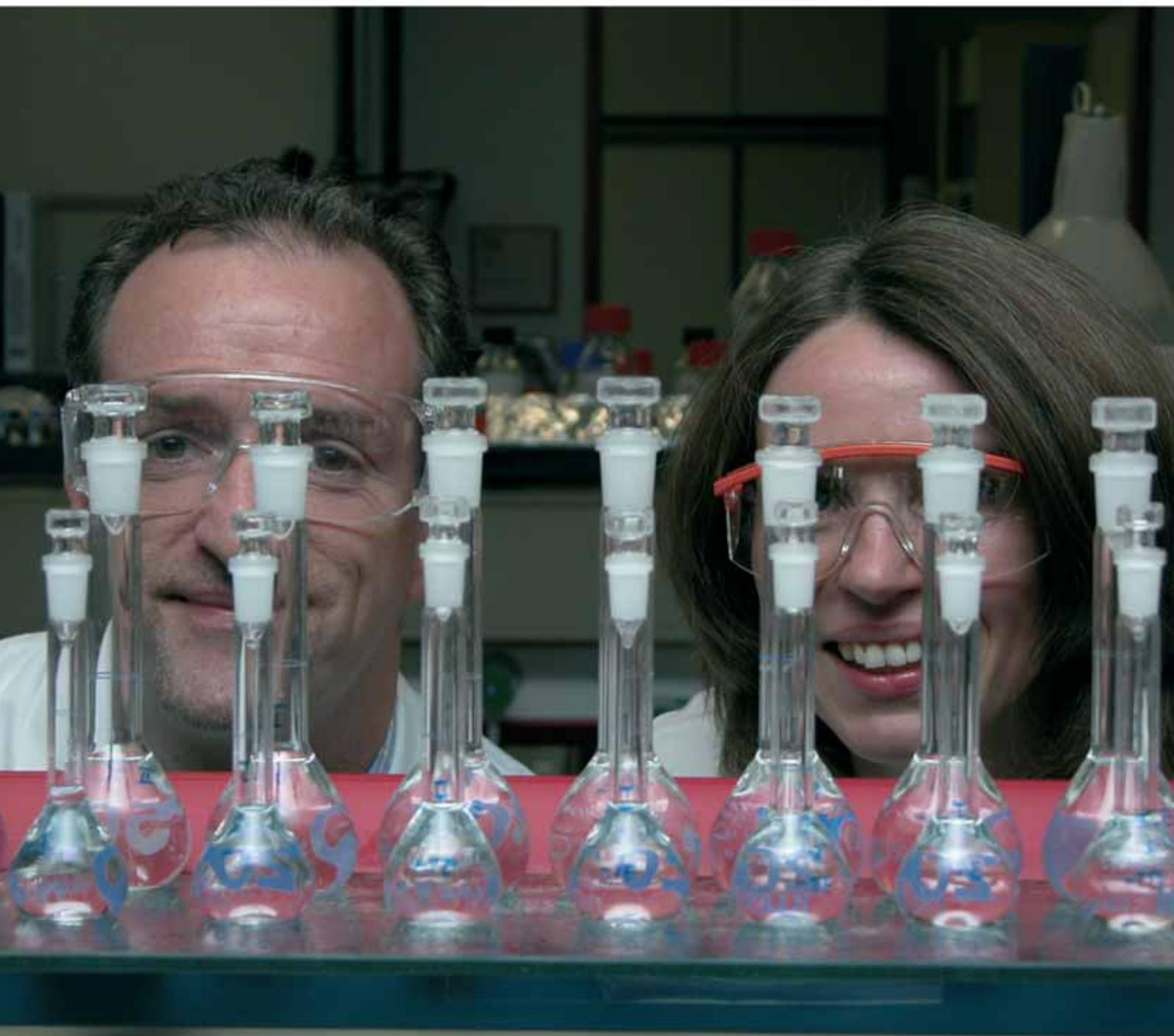
AGENDA DE CONGRESOS



Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología



Sabemos que la salud es lo más importante para cualquier ser humano. Nuestro objetivo es luchar por mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Cada uno de los empleados de SCHWARZ PHARMA está comprometido con este objetivo. Es lo que sentimos y por lo que trabajamos.

Para nosotros es importante describir nuestro esfuerzo común como una suma de responsabilidades individuales.

Actuamos en cuerpo y alma, comprometiéndonos a dar lo mejor de nosotros mismos para mejorar la vida del mayor número de personas posible.

¡Y lo que hacemos, lo hacemos con pasión!

**SCHWARZ**  
**PHARMA**

*Health is our passion!*

## Director

Luis Javier López del Val  
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

## Comité editorial

Miquel Aguilar Barberà	Hospital Mútua de Tarrasa	Barcelona
Juan Andrés Burguera Hernández	Hospital La Fe	Valencia
Alfonso Castro García	Hospital Universitario	Santiago de Compostela (La Coruña)
Víctor Campos Arillo	Hospital Universitario	Málaga
José Chacón Peña	Hospital Universitario Virgen Macarena	Sevilla
Carmen Durán Herrera	Hospital Infanta Cristina	Badajoz
Rosario Luquin Puidó	Clínica Universitaria de Navarra	Pamplona
Gurutz Linazasoro Cristóbal	Policlínica Guipúzcoa	San Sebastián
Luis Menéndez Guisasaola	Hospital Central de Asturias	Oviedo
Carlos Salvador Aguiar	Hospital Central de Asturias	Oviedo

## Comité asesor

Jesús Acosta Varo	Hospital Universitario	Cádiz
José Ramón Ara Callizo	Hospital Universitario Miguel Servet	Zaragoza
Manuel Arias Gómez	Hospital Universitario	Santiago de Compostela (La Coruña)
José Matías Arbelo González	Hospital Universitario	Las Palmas de Gran Canaria
Ernest Balaguer Martínez	Hospital General de Cataluña	Barcelona
Alberto Bergareche Yarza	Hospital Bidasoa	Hondarribia (Guipúzcoa)
Matilde Calopa Garriga	Hospital de Bellbitge	Barcelona
José María Errea Abad	Hospital de Barbastro	Huesca
Ignacio Fernández Manchola	Hospital Aránzazu	San Sebastián
Pedro García Ruiz Espiga	Fundación Jiménez Díaz	Madrid
Rafael González Maldonado	Hospital Universitario	Granada
Santiago Giménez Moldán	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
Juan Gómez Alonso	Hospital Xeral	Vigo (Pontevedra)
José María Grau Veciana	Hospital San Pau	Barcelona
Francisco Grandas Pérez	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
Jaime Kulisevsky Bogarrski	Hospital San Pablo	Barcelona
Carlos Leiva Santana	Hospital General	Alicante
Elena Lezcano García	Hospital de Cruces	Bilbao
Hugo Liaño Martínez	Hospital Clínico Universitario	Madrid
Elena López García	Hospital Universitario Lozano Blesa	Zaragoza
M <sup>a</sup> Dolores Mateo González	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
José Félix Martí Massó	Hospital Nuestra Señora de Aránzazu	San Sebastián
Elena Muñoz Farjas	Hospital de Tortosa	Tarragona
José Obeso Inchausti	Clínica Universitaria de Navarra	Pamplona
José María Prats Viñas	Hospital de Cruces	Bilbao
Isabel Pérez López-Fraile	Hospital Universitario Miguel Servet	Zaragoza
René Ribacoba Montero	Hospital Álvarez Buylla	Mieres (Asturias)
Ángel Sesar Ignacio	Hospital Universitario	Santiago de Compostela (La Coruña)
Julia Vaamonde Gamo	Hospital Clínico	Ciudad Real
Lydia Vela Desojo	Fundación Hospital Alcorcón	Madrid
Francesc Valdeoriola Serra	Hospital Clínico	Barcelona
Rosa Yáñez Baña	Hospital Cristal-Piñor	Orense

## EDITA



C/ Concha Espina, 8 - 1º Dcha. 28036 Madrid. Teléfono: 91 411 00 32 - Fax: 91 411 01 46  
E-mail: informacion@lineadecomunicacion.com  
Depósito Legal: M-13448-2006 - ISSN: 1886-2268

REVISTA ESPAÑOLA DE  
**TRASTORNOS  
 DEL MOVIMIENTO**

**O** **Subtalamotomía en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Descripción de un método de ablación y revisión**

Gerardo López Flores<sup>1</sup>, Lázaro Álvarez González<sup>2</sup>, Raúl Macías González<sup>3</sup>, Ramsés Fernández Melo<sup>1</sup>, Juan Teijeiro Amador<sup>1</sup>, Jorge Guridi<sup>4</sup>, José Obeso<sup>4</sup>, Orlando Cruz García<sup>1</sup>, Fernando Seijo Fernández<sup>5</sup>, Luis Menéndez Guisasola<sup>6</sup>, Carlos Salvador Aguiar<sup>6</sup>, Javier López del Val<sup>7</sup>, Esther Suárez San Martín<sup>6</sup>, Ciara García Fernández<sup>6</sup>, Rafael Rodríguez<sup>1</sup>, Maylen Carballo-Barreda<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Neurocirugía. CIMEQ-CIREN. La Habana. Cuba. <sup>2</sup>Clínica de Trastornos del Movimiento. CIREN. La Habana. Cuba. <sup>3</sup>Servicio de Neurofisiología. CIREN. La Habana. Cuba. <sup>4</sup>Escuela de Medicina. Clínica Universitaria, división de neurociencias. Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>5</sup>Unidad de Neurocirugía Funcional. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>6</sup>Servicio de Neurología. Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>7</sup>Servicio de Neurología. Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

**6**

**A** **Situación actual del tratamiento del temblor esencial**

Elena López García

Servicio de Neurología.  
 Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

**19**

**M** **Alteraciones conductuales y emocionales en la enfermedad de Parkinson**

Javier Pagonabarraga Mora, Jaime Kulisevsky Bojarski

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

**24**

**U** **COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS**

**34**

**U** **AGENDA DE CONGRESOS**

**38**

**S** **NORMAS DE PUBLICACIÓN**

**39**

## Cumpleaños

Luis Javier López del Val

**F**elicidades a todos, vamos a cumplir un "añito". ¡Quién lo diría! Y lo rápido que pasa el tiempo... Aunque nuestro principal objetivo sigue siendo conseguir una mejor y más precisa distribución de la Revista, que por el momento sigue sin llegar a todos los neurólogos del país, y lo que es peor, todavía no hemos conseguido que llegue a todos los miembros del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento.

Desde hace breves fechas ya se ha colgado en la página web del GETM el número cero de la revista, y en los próximos meses seguirán "colgándose" los sucesivos números para que estén a disposición de todos los neurólogos, no sólo españoles sino de toda Hispanoamérica: <http://www.getm.info/documentos/numeroCero.pdf>

En los números siguientes está previsto incluir nuevas secciones dentro de la Revista Española de Trastornos del Movimiento: "Imágenes relevantes", "Notas históricas", y "Notas breves"... A las que desde este editorial os animamos a participar, lo mismo que esperamos vuestra contribución al resto de los apartados de la misma.

La salud de un Grupo de Estudio o de una línea de trabajo dentro de la neurología, como son los Trastornos del Movimiento, se demuestra por el interés que los mismos despiertan dentro de la especialidad en general; y prueba de ello son las más de 1.400 comunicaciones orales y pósters presentados en el recién finalizado 10º Congreso Internacional de Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento, que ha tenido lugar del 28 de octubre al 2 de noviembre en Kyoto (Japón), en el que los miembros del GETM han contribuido con un buen número de interesantísimas comunicaciones aportadas al mismo. Y otro tanto ocurrirá en la próxima Reunión de la SEN a celebrar en Barcelona, de forma coincidente en el tiempo con la aparición en la calle del número 3 de la Revista.

Una vez más, a través de estas líneas, os animamos a participar, comunicar y compartir vuestros conocimientos e inquietudes con el resto de los miembros del Grupo y de la SEN utilizando como vehículo las páginas de la Revista, ya que de esta manera contribuiremos entre todos a hacerla crecer cada vez más y a que sea un utensilio necesario en nuestra vida profesional.

# Subtalamotomía en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Descripción de un método de ablación y revisión

Gerardo López Flores<sup>1</sup>, Lázaro Álvarez González<sup>2</sup>, Raúl Macías González<sup>3</sup>, Ramsés Fernández Melo<sup>1</sup>, Juan Teijeiro Amador<sup>1</sup>, Jorge Guridi<sup>4</sup>, José Obeso<sup>4</sup>, Orlando Cruz García<sup>1</sup>, Fernando Seijo Fernández<sup>5</sup>, Luis Menéndez Guisasaola<sup>6</sup>, Carlos Salvador Aguiar<sup>6</sup>, Javier López del Val<sup>7</sup>, Esther Suárez San Martín<sup>6</sup>, Ciara García Fernández<sup>6</sup>, Rafael Rodríguez<sup>1</sup>, Maylen Carballo-Barreda<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Neurocirugía. CIMEQ-CIREN. La Habana. Cuba. <sup>2</sup>Clínica de Trastornos del Movimiento. CIREN. La Habana. Cuba. <sup>3</sup>Servicio de Neurofisiología. CIREN. La Habana. Cuba. <sup>4</sup>Escuela de Medicina. Clínica Universitaria, división de neurociencias. Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>5</sup>Unidad de Neurocirugía Funcional. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>6</sup>Servicio de Neurología. Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>7</sup>Servicio de Neurología. Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

**RESUMEN.** La efectividad y seguridad de la cirugía ablativa de la enfermedad de Parkinson depende, entre otras cosas, de la localización de las lesiones en las regiones nucleares de interés (sensitivomotora) y del volumen de estas lesiones. Describimos un método de ablación con radiofrecuencia, ajustado al núcleo subtalámico, así como la comprobación postoperatoria de las lesiones. La subtalamotomía puede ser un proceder eficaz y seguro, con un mínimo de morbilidad quirúrgica. **Palabras clave:** cirugía ablativa, estimulación cerebral profunda, enfermedad de Parkinson, núcleo subtalámico, subtalamotomía.

**SUMMARY.** The effectiveness and security of the ablative surgery in P.D. depends, among other things, of the precise localizations of the lesions in nuclear regions of interest (sensitive-motor) and of the volume of these lesions. An ablative method with radiofrequency - adjusted to the subthalamic nucleus - as well as the methodology for the post-operative check up of lesion is described. Subthalamotomy can be an efficacious and safe procedure, with a minimum of surgical morbidity. **Key words:** ablative surgery, deep brain stimulation, Parkinson's disease, subthalamic nucleus, subthalamotomy.

#### Correspondencia

Dr. Gerardo López Flores

Facultad de Medicina "Finlay Albarran". Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Ave. 25 No. 15805 e/ 158 y 160, Playa CP 11300 Ciudad de la Habana, Cuba. E-mail: gerardolf@yahoo.es

Las técnicas quirúrgicas ablativas han sido usadas para la enfermedad de Parkinson (EP) y otros trastornos del movimiento desde hace ya más de un siglo. Avances tecnológicos en el área de imágenes y técnicas de localización electrofisiológicas han permitido mejorar la exactitud en la localización de estas dianas quirúrgicas situadas profundamente en el cerebro humano. El continuo y creciente conocimiento sobre el funcionamiento de los ganglios basales (GB) y la fisiopatología de las alteraciones motoras de la EP condujeron a centrar la atención en el núcleo subtalámico (NST), considerando su rol como estructura moduladora nodal de la actividad eferente motora de los GB.

Fue entonces cuando se realizó, en 1993, la estimulación cerebral profunda (ECP) del NST por el grupo Benabid en Francia<sup>1</sup>. La ECP se ha ido imponiendo en otros blancos quirúrgicos como el Ventralis Intemedialis (Vim) del tálamo y la región posteroventral del globo pálido interno (GPi) como la primera elección de tratamiento quirúrgico, desplazando a la cirugía ablativa a un segundo plano. La ECP del NST es el blanco preferido en la cirugía de la EP<sup>2-20</sup>.

Lesiones del NST, aunque han mostrado efectividad en mejorar todos los signos motores de la EP en monos lesionados con MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) y otros modelos experimentales, no habían sido usadas extensamente en humanos con EP<sup>21-29</sup>. En la década de los 60, sin la ayuda de una imagen estructural del cerebro en el pre y postoperatorio y sin registro electrofisiológico de la actividad eléctrica, se realizaron, por varios grupos en el mundo, lesiones en la región subtalámica que incluían al NST y alguna de las regiones vecinas extendiéndose incluso hasta el tálamo. A pesar de que los resultados publicados fueron aceptables para la época, estos procedimientos fueron abandonados por múltiples causas<sup>30-32</sup>. Lesiones en la región sensitivomotora del NST se realizaron en humanos por primera vez en 1995 en Cuba, y posteriormente publicados desde 1997<sup>33-42</sup>. Seguidamente, otras interesantes experiencias han sido publicadas<sup>43-50</sup>.

La efectividad y seguridad de la cirugía ablativa de la EP depende, entre otras cosas, de una precisa localización de las lesiones en las regiones nucleares de interés (sensitivomotora) y del volumen de estas lesiones. A continuación describimos un método de ablación con radiofre-

cuencia, ajustado al NST, así como la metodología usada para la comprobación postoperatoria de las lesiones con imágenes de resonancia magnética. Se discute los resultados de este método con otros publicados.

### Descripción del método de ablación

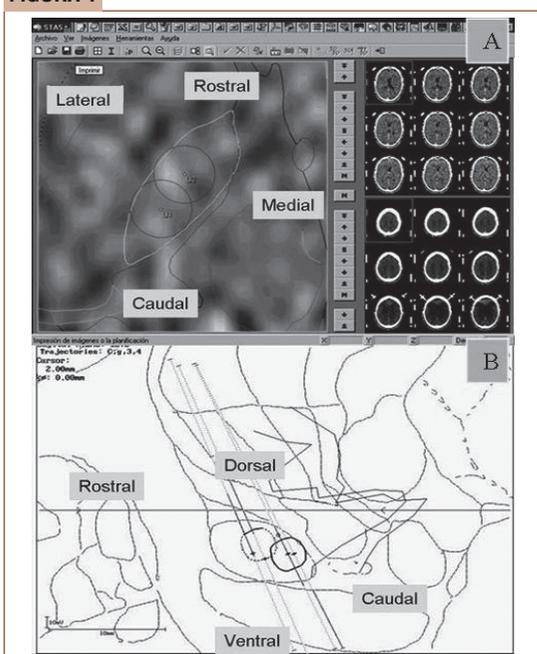
#### Localización y conformación de lesiones

El protocolo de lesión se dividió en dos partes: 1) método para localizar las lesiones intranucleares; y 2) conformación de las lesiones en relación con las dimensiones y forma de la región sensitivomotora del NST. Para la localización de las lesiones utilizamos tanto la información anatómica como electrofisiológica. Con ayuda de los software de planificación STASSIS (CIREN, Habana, Cuba)<sup>51, 52</sup> y software de registro y procesamiento digital NDRS (Neu-

rosurgical Deep Recording System) (CIREN, Habana, Cuba) y (NEURONICA, CENIC, Cuba)<sup>53-55</sup>, se simula en los diferentes planos las lesiones<sup>38, 39, 41</sup>. Localizamos las mismas en los 2/3 dorsales, lateral y caudal o posterior, incluyéndose, generalmente, la mayoría de los puntos donde se registraron grupos celulares relacionados a movimientos y temblor, lo cual se corresponde con la región sensitivomotora somatotópicamente mejor organizada del NST (Figura 1). Para la realización de la lesión se utiliza el neurogenerador Leksell (Elekta Instruments AB, Sweden).

La conformación de la lesión por radiofrecuencia incluyó la selección de un electrodo de 1,1 mm de diámetro y 2 mm de largo de superficie activa (SA). Los dos tractos de lesión se realizaron con una potencia de 8-16 W, una temperatura de 60-70° y un tiempo de lesión de 60 segundos. Estos dos últimos parámetros y su re-

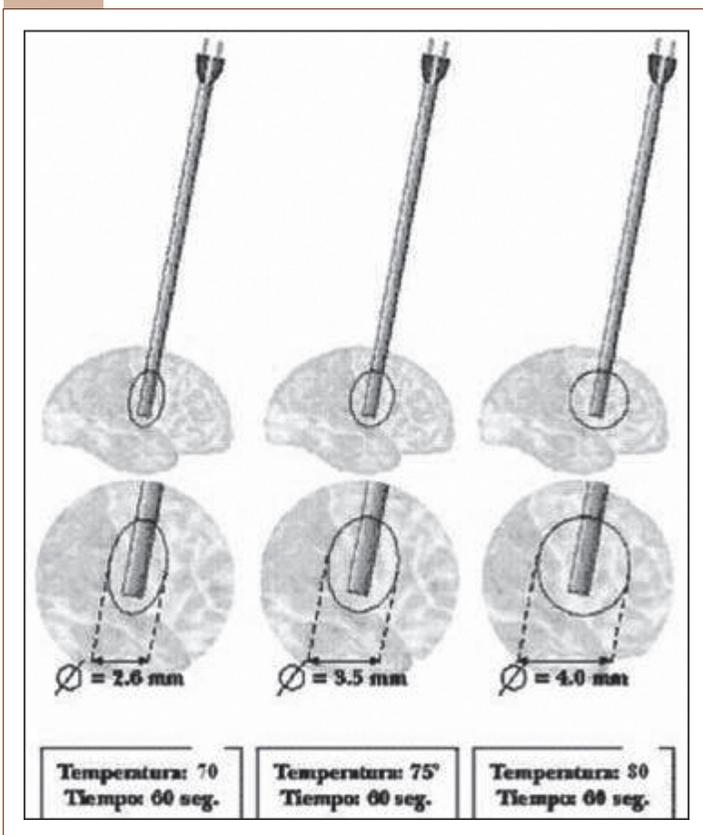
FIGURA 1



electrofisiológica derivada del registro multiunitario. Usando el NDRS, se seleccionan los trayectos de registros intranucleares incluidos en el supuesto volumen de la lesión, definiéndose en cada de uno de ellos la altura del NST y las coordenadas estereotácticas de los límites del NST sobre la trayectoria; seguidamente, se correlaciona esta información electrofisiológica con cada uno de los trayectos de lesión, de forma que la superficie activa del electrodo se fije en el punto más conveniente para ubicar las lesiones a la altura requerida. Nótese en esta presentación del NDRS sobre un corte sagital (12,0) del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977, dos trayectos parasagitales a 65 grados en la dirección ántero-posterior en relación con el plano de las comisuras con electrodo de lesión de 1,1 x 2 mm de superficie activa o expuesta, y la localización aparente de dos lesiones en la región más dorsal (sensitivomotora) del NST definidas por la información electrofisiológica. Obsérvese esta relación por separado entre la ubicación aparente de las lesiones 1 y 2 con la proyección del gráfico de la actividad eléctrica integrada de los trayectos de registro A y B, respectivamente.

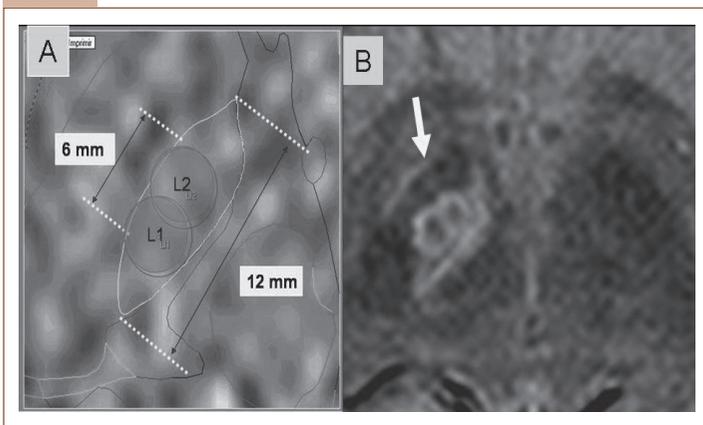
Se muestra la planificación de nuestro método para localizar las lesiones. A) En el STASSIS, se seleccionan dos trayectos de lesión, definiéndose en cada de uno de ellos la relación entre la ubicación aparente de la lesión intranuclear y los límites del núcleo en dirección ántero-posterior o rostro-caudal y medio-lateral, representándose igualmente la relación entre las dos lesiones. Nótese la proyección de las lesiones aparentes 1 y 2 sobre un corte axial (3 mm por debajo del plano de las comisuras) del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977; el atlas ha sido escalado con relación a las comisuras del paciente obtenidas en imágenes de TAC y nuevamente escalado después del "mapeo" electrofisiológico del núcleo subtalámico para ajustar los límites electrofisiológicos del núcleo con la imagen digitalizada del núcleo. B) Se muestra nuestro método para localizar las lesiones en sentido dorso-ventral sobre dos trayectorias previamente planificadas usando información

FIGURA 2



Esquema que representa el diámetro de las lesiones por radiofrecuencia en relación con la temperatura y el tiempo.

FIGURA 3



A) Esquema sobre una imagen de TAC usando el STASSIS con la representación en un plano axial de las dos lesiones, donde se muestran las dimensiones aproximadas de las mismas según los cálculos de diámetros para lesiones con radiofrecuencia en relación con los parámetros usados y su relación con las dimensiones del NST en su eje mayor en la dirección antero-posterior. B) Imagen axial de RM en densidad protónica realizada el día 10 del postoperatorio donde se puede observar la localización y confirmación real de las dos lesiones que conforman el volumen deseado con apariencia y dimensiones similares a lo planificado previamente con el STASSIS.

lación con el tamaño de las lesiones se estimaron de datos previamente publicados (Figura 2)<sup>56, 57</sup>. La definición de este método para conformar lesiones surgió de las siguientes observaciones:

A) Al Introducir el electrodo de lesión en un ángulo 60-65 grados (antero-posterior) en relación con la línea entre las comisuras y de 0-15 grados látero-mediales, garantizamos ajustar el volumen final de lesión a las dimensiones y forma de la región sensitivomotora del NST, de forma progresiva con más de un trayecto de lesión; lo que, además, permite evaluar paso a paso los resultados clínicos y posibles efectos adversos, resultando de esta forma una técnica ablativa más segura para el paciente.

B) En la realización del "test" de lesión, antes de alcanzar la temperatura de lesión "irreversible", es más seguro para el paciente cuando se realizan con electrodos que producen lesiones pequeñas.

En la mayoría de nuestras actuaciones, el tamaño aparente de las lesiones sobre cortes axiales no excedió los 6 mm en sentido antero-posterior, ni los 5 mm en sentido dorso-ventral, lo que representa igualmente un volumen aproximado, de 50-80 mm<sup>3</sup> (Figura 3)<sup>38, 39, 41</sup>. Para conocer la localización estereotáctica aparente de la lesión, después de realizar dos trectos de lesiones, consideramos que el centro del volumen de lesión (CVL) es estimado como el punto medio de los epicentros de todas las lesiones independientes, con las cuales se fue conformando el volumen total de lesión deseado.

#### Comprobación de las lesiones y estudio de sus dimensiones

Las imágenes de resonancia magnética (RM) postoperatorias (1,5T, Siemens, Germany) utilizadas son meticulosamente alineadas con el plano intercomisural y las coronales perpendiculares a este plano, preferentemente cortes axiales y coronales. Una descripción de nuestro protocolo de obtención de las imágenes postoperatorias se muestra en la Tabla I. Otros protocolos de obtención han sido previamente publicados<sup>4, 58-60</sup>.

Estas imágenes son obtenidas en el primer mes del postoperatorio y son mostradas con la ayuda del software IMAGIS para hacer los estudios de comprobación correspondientes<sup>38, 39, 41</sup>.

Para evaluar la localización real de las lesiones usamos tres métodos. El primero consiste en un método de visualización directo de la lesión y el núcleo. Para éste tomamos en cuenta que en cortes axiales de secuencia de RM-T2, la hipointensidad en forma de almendra, lateral al borde anterior del núcleo rojo y 8-12 mm por delante

TABLA I Protocolo de obtención de las imágenes de RM				
Parámetros	T1. Sagital	T1. Sagital	T2. Coronal	T1-TIR. Axial
TR/TE	4000/105	4060/16	4020/108	7000/70
Tiempo de inversión (ms)	-	-	-	350
Ángulo de rotación (grados)	150	150	150	150
Número de cortes	10	24	19	19 (gap = 10)
Grosor del corte (mm)	3	2	2	1,5
Tamaño de la matriz	256 x 256	256 x 256	256 x 256	256 x 256
Tiempo de adquisición (min)	1,42	4,58	5,11	5,03

TR: tiempo de repetición. TE: tiempo de exposición. min: minutos. ms: milisegundos. mm: milímetros.

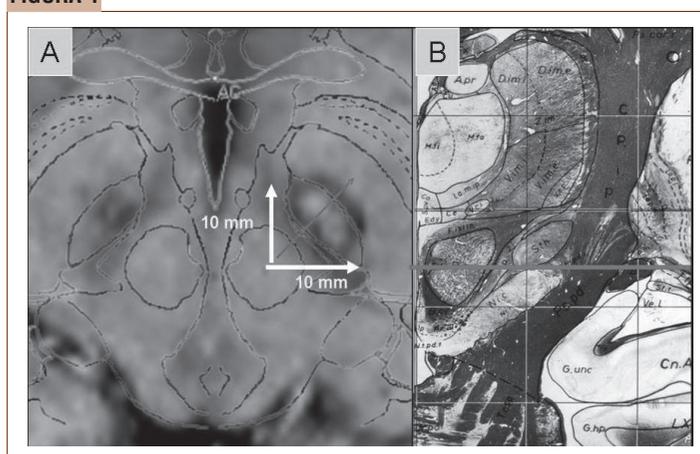
de la comisura posterior corresponde al NST; los bordes el mismo, y, en particular, el anterior, son imposibles de definir con precisión por el hecho de que los axones abundantes en esta posición contienen gran cantidad de hierro produciendo una imagen hipointensa muy similar al núcleo. Para resolver este inconveniente usando STASSIS superponemos a estas imágenes el atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977 de forma que se puede estimar con bastante precisión los bordes del NST y poder evaluar la relación de las lesiones en la dirección antero-posterior y látero-medial.

El segundo es un método indirecto usando las comisuras como referencia y tomando para la medición el centro de cada una de las lesiones que conforman el volumen total; esto nos permite comparar en las coordenadas X, Y y Z la posición teórica de las lesiones con la posición real de las mismas.

El tercer método de confirmación es igualmente indirecto, tomando como referencia el núcleo rojo. Este núcleo presenta una mejor visualización de todos sus bordes y forma, la principal relación medial del NST. Para este análisis usamos el software IMAGIS, de la forma siguiente: sobre cortes axiales paralelos al plano de las comisuras, seleccionamos un corte 4 mm inferior al plano de las comisuras y definimos el centro del núcleo. A continuación, trazamos dos líneas formando un ángulo de 90 grados, una en dirección antero-posterior y otra en dirección medio-lateral, formándose un cuadrante en cuya bisectriz se proyecta el centro del NST en la dirección antero-posterior; esto permite evaluar la localización del volumen total de lesión en la dirección antero-posterior. Esto también nos brinda información de la posición de las lesiones en la dirección medio-lateral.

Por el inconveniente de no poder precisar la situación real de las lesiones en su relación dorso-ventral derivado del hecho de que el borde dorsal en ocasiones no se precisa y el ventral se

FIGURA 4



A) En esta figura se observa sobre cortes axiales de RM que contengan las lesiones, esquema que muestra el método de confirmación de las lesiones en la dirección antero-posterior y medio-lateral. B) En un corte coronal del atlas de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977, se muestra la relación del NST con una línea que pasa por el centro del núcleo. Teniendo en cuenta esta referencia las lesiones deben aparecer sobre esta línea.

confunde en muchos casos con la hipointensidad que igualmente produce la sustancia negra pars reticulata (SNr) hacemos una última evaluación. Usando un corte coronal de RM-T2 que sea el más posterior donde mejor se observen las lesiones, que teóricamente debe corresponder a un plano coronal donde siempre se visualiza la mitad anterior del núcleo rojo, trazamos una línea paralela al plano axial y que pase por el "centro del núcleo rojo"; entonces, las lesiones bien ubicadas en los 2/3 dorsales del NST deben aparecer por debajo del borde ventral del tálamo y sobre esta línea, lo cual nos permite hacer un análisis directo e indirecto de la localización de las mismas teniendo en cuenta su posición más dorsal (Figura 4)<sup>38, 39, 41</sup>.

Para evaluar el tamaño de las lesiones se usa una de las utilidades del software IMAGIS que

FIGURA 5



En la imagen axial de RM obtenida 24 horas después de la lesión unilateral del NST se puede observar los componentes de la lesión, zona central (hipointensa) (dist 1 = 3 mm de diámetro) que se corresponde con la zona de necrosis y un área intermedia (hiperintensa) que rodea en halo a la anterior (dist 2 = 6 mm de diámetro), más un área difusa de iguales características, lo que corresponde con el edema perilesional.

permite medir las lesiones, en cortes axiales, coronales y sagitales. Para las lesiones en estadio agudo consideramos la zona central hipointensa en tiempo de relajación T2 como la zona de necrosis, que corresponde con la verdadera zona de lesión, una zona limitada intermedia alrededor de la primera que se muestra hiperintensa y otra zona más extensa, aún más periférica que se observa muy hiperintensa con los bordes difusos en tiempo de relajación T2 que se corresponde con edema perilesional y que puede ser variable entre pacientes (Figura 5)<sup>38, 39, 41</sup>.

### Discusión

#### ECP vs lesión del NST

Con el desarrollo de las técnicas de ECP, el papel de la cirugía ablativa sobre el NST para el tratamiento de pacientes con EP, ha sido cuestionado y expectante. Grupos con estudios para comparar ambas terapias consideran la elección de la ECP en la argumentación de la reversibilidad de los efectos adversos, habilidad para el uso bilateral sin alta incidencia de efectos adversos y el favorable potencial de optimización de la

ECP mediante el ajuste de parámetros durante la programación de la estimulación<sup>61</sup>. En nuestra opinión, es este último aspecto el que realmente marca la diferencia si de efectividad se tratase y a nuestro juicio es el más apasionante en términos de investigación.

Por otro lado, debemos de considerar algunas cuestiones no menos importantes sobre la ECP, como son la falta de claridad sobre el mecanismo de acción, la falta de estudio sobre los efectos secundarios a largo plazo en los síntomas motores y no motores, los problemas potenciales de fracturas del sistema y desconexión, la reposición de baterías, infecciones y lesiones de piel<sup>62, 63</sup>, a lo que hay que adicionar, en nuestra opinión, las dificultades existentes en la actualidad para la comprobación postoperatoria de la localización del contacto activo derivadas del uso limitado de las técnicas de RM por el calentamiento del electrodo y la presencia de artefactos alrededor de los contactos que no permiten evaluar de forma directa las estructuras nucleares. Creemos que una técnica no excluye a la otra como sucede entre la palidotomía y el ECP del Gpi y que el debate sobre ECP versus lesión en el NST debe ser replanteado y no minimizado.

Lesiones localizadas en toda la región subtalámica se realizaron tan temprano como la década del 60<sup>30-32</sup>. En aquellos años no se disponía de un método de localización precisa de la diana, ni se disponía de imágenes estructurales que permitieran la comprobación del lugar real de las lesiones; sólo se publicaron estudios anatomopatológicos *post-mortem*, donde se demostró que las lesiones no fueron confinadas al NST, sino que también interesaban a la zona inzerta, la SNr, campos de Forel y tálamo<sup>30, 32</sup>.

Los estudios experimentales<sup>21-29</sup> han mostrado en alguna medida la posible efectividad de las lesiones del NST en pacientes con EP. Nuestro grupo (GLF, LAG y RMG) ya acumula una gran experiencia en la realización de lesiones, con más de 500 pacientes intervenidos a lo largo de 15 años, de los cuales, más de 160 recibieron lesiones en el NST tanto uni como bilaterales. Aunque este grupo tiene una amplia experiencia sobre lesiones en el NST, no existen en la literatura muchos artículos de grupos que realicen lesiones en el NST<sup>33-50</sup>. En nuestra opinión, la subtalantomía no ha tenido una amplia práctica, por el hecho histórico de asociarse al posible desarrollo de hemibalismo.

#### Efectividad y seguridad

A diferencia de ECP, donde aún se especula sobre sus posibles mecanismos<sup>65</sup>, cuando se realiza la subtalantomía se conoce que el beneficio

<b>TABLA II Comparación de los resultados clínicos entre la serie de lesión de Vilela y col.<sup>50</sup> y la revisión de varias series de estimulación cerebral profunda en periodo "on"<sup>1, 6, 10</sup></b>			
<b>Variabes</b>	<b>Grupo del CIREN (Cuba)</b>	<b>Vilela y col. (Brasil)</b>	<b>ECP (Varios grupos)</b>
Bradicinesia	55%	68,2%	50-71% (57,2%)
Rigidez	75%	83,9%	52-65% (59%)
Temblor	80%	84,9%	80-86% (82,6%)
Alteraciones posturales	49%	66,5%	49-58% (53,5%)
Trastornos del lenguaje	NR	44,2%	NR
Discinesias	55%	74,2%	41-83% (61%)
Hoehn y Yahr	NR	23,4%	NR
Reducción de la L-Dopa	59% (5 pacientes)	42,6%	37-56% (45,6%)
Mejoría global	45%	58,5%	10-41% (23,6%)
Evaluación personal del paciente	80%	84%	NR
Incremento de la condición "on"	NM	NM	26% a 52%
Disminución de la condición "off "	NM	NM	30% a 6%
Seguimiento en meses	24	9-22,5	Variado

NM: no mencionado.

que se obtiene es por modulación de determinados circuitos neuronales al eliminar la hiperactividad patológica de determinados grupos neuronales mediante su destrucción. Por el carácter irreversible del proceder ablativo, éste demanda un método preciso y seguro que garantice lesiones en las regiones deseadas.

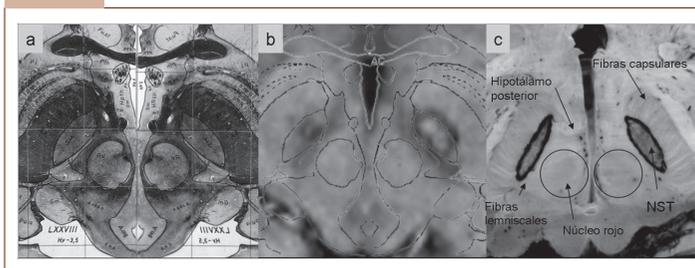
La efectividad de esta técnica ablativa está mediada entre otros aspectos por la correcta localización de las lesiones en la regiones sensitivo-motoras, y el ajuste en el volumen de las mismas que permita abarcar las neuronas con actividad relacionada con el movimiento y siguiendo su organización somatotópica, sin extenderse mas allá de los límites de estas regiones y estos núcleos (Figura 6), evitando, así, la aparición no deseada de efectos adversos. Esto quedó demostrado por Gross y col.<sup>66</sup>, quienes publicaron que la localización de las lesiones en el GPi pueden tener diferente impacto en los signos motores de la enfermedad de Parkinson. Si tomamos en cuenta los niveles de organización existente en la región sensitivomotora del NST, donde no necesariamente las extremidades superiores, la cara y las extremidades inferiores ocupan la misma posición espacial<sup>29, 67-69</sup>, la adecuada conformación de la lesión tiene mayor probabilidad de ofrecer un efecto antiparkinsoniano proporcional en todo el hemisferio contralateral.

Haciendo un análisis sobre efectividad de la cirugía ablativa, hoy, la talamotomía en el Vim sigue siendo considerada como una técnica efectiva para pacientes con temblor esencial y com-

parable su eficacia con la ECP en el tálamo<sup>70</sup>. Otro aspecto interesante es que se ha aceptado después de ser demostrado por varios grupos con ensayos clínicos aleatorizados que la palidotomía es efectiva y debe ser considerada como un tratamiento de la EP idiopática<sup>71, 72</sup>. Aunque debemos reconocer que aún, tanto en el tálamo como en el globo pálido, sigue existiendo controversia en relación con el mejor sitio de lesión.

La efectividad de la inactivación del NST por técnicas de ECP y/o ablación ha quedado demostrada<sup>1-55</sup>. Una comparación en los resultados clínicos entre grupos y técnicas se muestran en la Tabla II.

**FIGURA 6**



*Correlación entre el atlas, la RM y la anatomía. A) Corte axial 3 mm por debajo del plano de las comisuras del atlas de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977. B) RM-T1, axial postoperatoria adquirida a las 24 horas de lesión, se superpone la misma imagen del atlas digitalizado. Nótese la relación de las lesiones intranucleares. C) Foto de un corte anatómico realizado a un cerebro formalizado aproximadamente 3-4 mm debajo de las comisuras donde se realiza la disposición del NST y el núcleo rojo.*

Uno de los aspectos controversiales es el hecho de poder demostrar la efectividad de estas técnicas a largo plazo. Nosotros hemos realizado un seguimiento superior de dos años a nuestros pacientes, siendo todos evaluados según métodos estandarizados y aprobados internacionalmente como CAPIT y UPDRS *on-off*<sup>3</sup>, demostrándose que el efecto clínico inicial se mantiene en el tiempo, aunque pensamos que un periodo mayor de seguimiento será necesario<sup>37-42</sup>.

Otro aspecto está relacionado con la confirmación o corroboración de las lesiones en estudios postoperatorios, lo cual contribuye a evaluar más objetivamente la efectividad de esta técnica y a refinar los métodos de lesión sobre la base de los propios hallazgos y estudios de correlación con los resultados clínicos. Nosotros hemos publicado recientemente los primeros estudios de confirmación de lesiones<sup>41</sup> observándose un tanto por ciento elevado de lesiones intranucleares que lo relacionamos al hecho de no sólo centrar la atención en la localización de las lesiones, sino, además, en la conformación de las mismas en la región sensitivomotora<sup>38, 39, 41</sup>. Aún necesitamos hacer estudios de correlación clínica.

Teniendo en cuenta los estudios previamente publicados donde se estimó el diámetro de las lesiones en relación con la temperatura seleccionada para la lesión<sup>56, 57</sup> (Figura 2) y las observaciones realizadas en nuestra previa experiencia de lesiones en GPI<sup>64</sup>, podemos concluir que cuando se usan electrodos similares al nuestro con temperatura mayor de 70 grados se produce una lesión mayor de 3 mm, y a temperatura de 80 grados, o mayor que ésta, las lesiones se extienden hasta 4 mm, incrementándose de esta forma el riesgo de sobrepasar en alguna dirección los límites del núcleo y de la región sensitivomotora.

Se especula sobre la presencia de mayores efectos adversos en la cirugía bilateral cuando se aplica un método de lesión vs ECP. En nuestra opinión, muchos de estos efectos adversos pueden estar relacionados con la localización y tamaños de las lesiones más que con la propia bilateralidad del proceder ablativo. Nuestros resultados de lesión bilateral del NST recientemente publicados así lo demuestran<sup>42</sup>. Un estudio prospectivo que incluya la confirmación de lesiones, junto al estudio de los resultados clínicos, contribuirá a demostrar la eficacia y seguridad de estos métodos de lesión.

#### Diferencias metodológicas entre grupos

Uno de los aspectos que en muchas ocasiones no permite hacer un análisis entre series y que,

además, introduce una variabilidad de resultados entre los diferentes grupos, es precisamente la utilización de diferentes métodos quirúrgicos y la poca estandarización en la realización de una técnica<sup>74</sup>. Un ejemplo de esto lo apreciamos ya entre los pocos grupos que realizamos lesiones en el NST. En su artículo, Su PC y *col.*<sup>45, 46</sup> comentan la utilización de un solo tracto de lesión, sin describir el ángulo de entrada, con un electrodo de 1,2 x 3 mm. Ellos comienzan con 60 grados, y si no hay efecto adverso aumentan a 75 grados durante 60 seg, generando una sola lesión de 5 x 5 mm con volúmenes promedios de 120-300 mm<sup>3</sup>. Además, en casos de núcleos pequeños prefieren extender la lesión 1 a 2 mm más dorsal al núcleo.

Nosotros pensamos que lesiones únicas de este diámetro pueden sobrepasar los límites del NST en sentido látero-medial y dorso-ventral, sin lograr la adecuada conformación en la región sensitivomotora. En un inicio, realizamos lesiones similares a Su PC y *col.*<sup>45, 46</sup>, 5 x 3 mm con volúmenes no mayores de 70 mm<sup>3</sup> para una sola lesión y 100 mm<sup>3</sup> para cuando ésta se ampliaba. Estas lesiones tenían la particularidad que se realizaron con ángulos del electrodo de lesión de 45 grados con relación al plano comisura anterior-comisura posterior, lo que garantizaba, a pesar de ser un solo tracto de lesión, mejor conformación en los 2/3 dorsales del NST. Como se aprecia, las lesiones producidas por Su PC y *col.* tienen un volumen mayor al producido por nosotros y muy cerca del volumen total calculado para el NST (158 mm<sup>3</sup>)<sup>75</sup>.

Su PC y *col.*<sup>45, 46</sup> observaron una reducción del volumen de la lesión crónica en más del 50%, comparándolo con el volumen de la lesión aguda. Nosotros también hemos observado reducciones similares del volumen de lesión (Figura 7)<sup>38, 39, 41</sup>. Los resultados clínicos de Su PC y *col.* son de una mejoría mayor al 50% de la condición motora en todos sus pacientes. Ellos presentaron en 3 pacientes hemibalismo, comprobando en imágenes postoperatorias volúmenes grandes de lesión<sup>38</sup>.

Gill y *col.*<sup>43, 44</sup> comentan el uso de un solo tracto de lesión, de 1,24 x 2 mm con temperatura de 80 grados durante 60 segundos. También comentan que, en algunos casos, hacen una segunda lesión ventral a la primera. Nosotros, en una etapa inicial, realizamos en un número limitado de pacientes una lesión similar, produciendo volúmenes de lesión pequeños que no sobrepasaban los 45 mm<sup>3</sup>, pero posteriormente consideramos que es una lesión insuficiente para obtener un adecuado beneficio clínico al observar una disminución de la efectividad inicial en un grupo de estos pacientes.

El grupo de Gill y col.<sup>43, 44</sup> mostró una mejora en todos sus pacientes de más del 50% en la UPDRS sección III. Al evaluar las lesiones encontraron que todas estaban en el NST, pero la mayoría de ellas se extendían dorsalmente hacia la zona inzerta y el campo de Forel- H2. Esto, entre otras cosas, podría estar relacionado con el uso de temperatura mayor de 70 grados, lo cual teóricamente puede producir lesiones mayores a las estimadas por Gill y col.<sup>43, 44</sup>. Ellos comentan que esta extensión dorsal de la lesión es la causa de la mínima incidencia de discinesias severas, dos casos de 26 pacientes con subtalamotomía unilateral, y afirman que al evaluar las lesiones en estos pacientes estaban en su sitio correcto. A uno de los casos, con discinesia severa, le colocó un electrodo para estimulación ipsilateral a la lesión con los contactos en H2, observándose mejoría.

Pareesh Doshi y col.<sup>47, 48</sup> presentaron su experiencia en tres pacientes sometidos a lesiones unilaterales con un solo tracto de lesión y electrodo muy pequeño de 0,75 x 1 mm y temperatura de 70 grados durante 60 seg. Los tres pacientes presentaron discinesias transitorias. Este grupo realiza lesiones aún más pequeñas que las postuladas por Gill y col.<sup>43, 44</sup> basando su método en los criterios expuestos por Carpenter y col.<sup>24</sup>, en que exponen que lesiones mayores del 20% del volumen del núcleo son más proclives a producir hemibalismo. Sin embargo, nosotros, realizando lesiones de un volumen mayor el índice de discinesias severas y prolongadas fue menor del 10%<sup>38</sup>.

Barlas y col.<sup>49</sup> presentan su experiencia en 9 pacientes, en los que realizaron subtalamotomía unilateral con un solo tracto, utilizando un electrodo de 1 x 3 mm, temperatura de 73 grados durante 60 segundos y diámetro de lesión de 2 x 4 mm, siendo sus volúmenes de lesión similares a los de Gill y col.<sup>43, 44</sup>. Ellos sólo presentaron discinesias transitorias inmediatas a la lesión en 1 paciente, y describen que ésta se encontraba en la localización deseada.

La descripción de las diferentes zonas de una lesión por radiofrecuencia en las primeras horas o días de realizadas<sup>76, 77</sup> y que usamos para el reconocimiento más preciso en la imagen de la zona real de lesión ha contribuido a reconocer que existe un área total perilesional que pudiera ser afectada de forma temporal después de una lesión por radiofrecuencia en el cerebro humano. En fase crónica las lesiones se observaron en RM- T2, hiperintensas (Figura 7). Nosotros recomendamos hacer el estudio de comprobación de las lesiones en el primer mes de operado el paciente, después que halla dis-

FIGURA 7

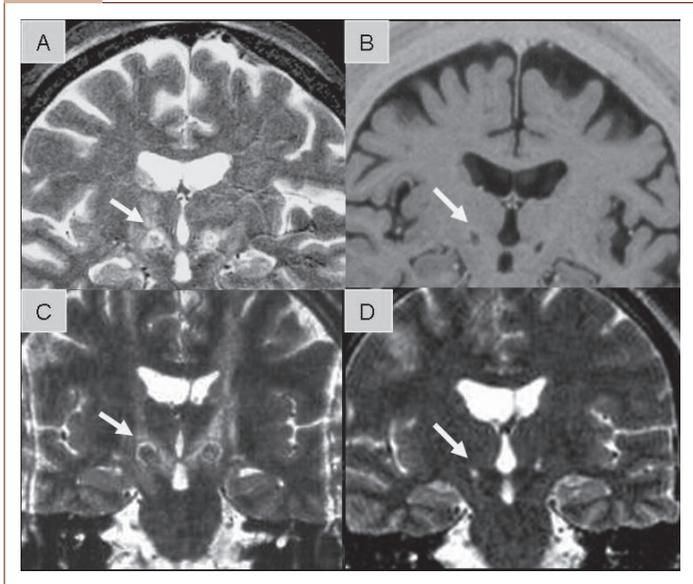


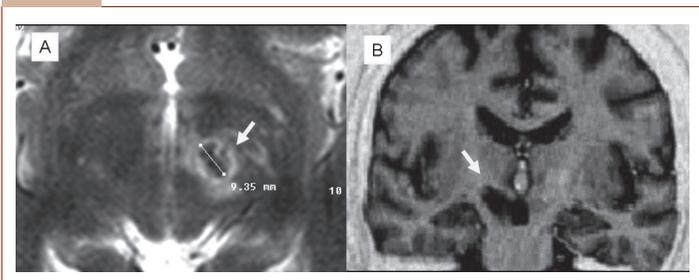
Imagen de RM en diferentes periodos del postoperatorio de dos pacientes a los que se les realizó lesión bilateral del NST (flechas) en igual tiempo quirúrgico. A y C realizadas a las 48 horas. B y D a los 2 meses. En las imágenes adquiridas a los 2 meses se observa la reducción de tamaño de las lesiones en aproximadamente el 50% y la resolución del edema perilesional.

minuido el edema perilesional y aún no se halla producido la reducción de tamaño de la lesión derivada del proceso de gliosis postinflamación (Figura 7).

Filho y col.<sup>50</sup> utilizan un solo tracto de lesión a 40-45 grados con un electrodo de lesión de 1,1 x 3 mm y lesionan con 60-75 grados durante 60 seg. Ellos le realizaron RM a 16 de los 21 pacientes, unas en estadios agudos y otras en estadios crónicos, comparando la ubicación de las lesiones con un método diferente al descrito por nosotros; primero la relacionan con la comisura anterior, el ápex de la fisura coroidea y línea media, después comparan esta ubicación con las coordenadas de la lesión, encontrando que ésta se ubicó lateral en 3 pacientes, medial en 4, mixta en 9, central en 2 y no se definió en 3. El diámetro promedio fue 4,8 mm, inferior al nuestro. En la mitad de sus pacientes la lesión se extendió fuera del núcleo, mayormente a la zona inzerta.

De los 21 pacientes con lesiones del NST, a 8 se les realizó, además, en el mismo tiempo quirúrgico, lesiones en el Vim-Ventro oralis posterior (Vop) para controlar mejor el temblor en 6 pacientes y eliminar las discinesias severas inducidas por la lesión del NST en otros 2. Uno de sus casos con discinesias severas se encontró entre los 10 pacientes con extensión de la lesión y nin-

FIGURA 8



A) Imagen axial de RM-T2 en el postoperatorio inmediato después de la lesión unilateral del NST; nótese (flecha) la extensión de la lesión en la dirección rostro-caudal o antero-posterior, alcanzado casi 10 mm. B) Se observa T1-RM coronal postoperatoria 6 meses después de la lesión unilateral del NST; nótese (flecha) la extensión de la lesión en la dirección ventral y medial al NST.

gundo de los 9 pacientes con lesiones restringidas al NST desarrolló discinesias.

Estas observaciones de Filho y col.<sup>50</sup>, iguales a las de Su PC y col.<sup>45, 46</sup>, y las nuestras<sup>38</sup>, corroboran el hallazgo de que fueron precisamente en lesiones más extensas en las que mayor incidencia de corea se presenta. Lozano y col.<sup>78</sup> y Gill y col.<sup>43, 44</sup>, consideran que las lesiones que se extienden por fuera de los límites del núcleo pueden ser más efectivas en mejorar los signos motores de la EP y no producir discinesias al lesionarse concomitantemente fibras palidofugales, lo que se traduce en un efecto parecido a la palidotomía.

#### Discinesias y lesión del NST

Se ha sugerido el papel del NST en la fisiopatología de las discinesias, basado en los hallazgos de que las lesiones vasculares de tipo hemorrágicas de la región subtalámica inducen hemibalismo<sup>79</sup>. La ocurrencia de balismo inducido en monos por lesiones del NST es impredecible y pudiera no solamente ser explicada por el tamaño de las lesiones<sup>24, 25</sup>. Nosotros compartimos igual apreciación. Algunas influencias sobre estructuras que rodean el NST podrían estar relacionadas con la ocurrencia de hemibalismo<sup>24, 25</sup>.

En algunos estudios realizados en monos tratados con MPTP donde se inactiva el NST, ya sea haciendo lesiones por radiofrecuencia, Aziz en 1991<sup>21</sup>, Hamada en 1992<sup>25</sup>, Guridi en 1993<sup>17</sup>, o inactivándolo por alta frecuencia Benazzouz en 1993<sup>18</sup>, y en un artículo donde los signos motores parkinsonianos de los pacientes mejoraron después de una hemorragia en la región subtalámica<sup>80, 81</sup>, las discinesias tendieron a desaparecer, mientras los efectos be-

neficiosos sobre la condición motora de la enfermedad permanecieron. El mecanismo por el que se producen las discinesias, al igual que el proceso compensatorio que las reduce, aún no está aclarado<sup>29</sup>.

En un análisis retrospectivo anatomopatológico de pacientes sometidos a cirugía de los GB (tálamo o región subtalámica), se demostró, en muchos casos, en que las discinesias fueron una manifestación importante, que las lesiones no eran intranucleares.

Otros elementos de interés son los hallazgos de Carpenter y col.<sup>24</sup> al formular en animales de experimentación que para producir discinesias o balismo las lesiones debían ser mayores que el 20% del volumen nuclear. También se demostró en monos de experimentación que para que se produjeran discinesias se tenía que destruir un volumen nuclear mayor del 60%<sup>28</sup>.

Como se puede apreciar, al parecer, existen varios factores relacionados con las discinesias y como plantean estos autores no sólo el volumen de la lesión se relaciona con la incidencia de ésta. Nosotros presentamos un número limitado de discinesias permanentes, lo cual pudiera estar en relación entre otros factores, con la selección de los pacientes y la realización de lesiones intranucleares en la región sensitivomotora, con volúmenes que no exceden los 60 mm<sup>3</sup> en la mayoría de ellos, lo que representa menos del 50% del volumen total del núcleo<sup>38, 39, 41</sup>.

En todos los casos donde hemos observado discinesias severas hemos igualmente encontrado la extensión no deseada de la lesión (Figura 8).

Nosotros pensamos que las discinesias transitorias observadas en un grupo de nuestros pacientes pudiera estar relacionada, entre otras causas, con la disfunción transitoria de un volumen nuclear mayor que el volumen lesionado por el edema perilesional asociado en las lesiones por radiofrecuencia (Figuras 5 y 7).

En nuestra experiencia, las complicaciones relacionadas con la lesión se presentaron en un tanto por ciento aceptable, no encontrándose ninguna en relación con las particularidades de la técnica<sup>38</sup>.

#### Conclusiones

Nuevas estrategias que permitan una selectividad mayor de la técnica, junto a la estandarización de la misma, permitiría obtener resultados más replicables entre grupos y mejores análisis entre series. Estudios prospectivos y aleatorizados donde se combinen técnicas ablativas y ECP pudieran ayudar a mejorar el conocimiento de la efectividad y seguridad de estas técnicas.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62: 76-84.
- 2.- Guridi J, Obeso J. The role of the subthalamic nucleus in the origin of hemiballism and parkinsonism: New surgical perspectives. *Adv Neurol* 1997; 74: 235-248.
- 3.- Benabid AL, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie A, Krack P, Piallat B, Pollak P. Dyskinesias and the subthalamic nucleus. *Ann Neurol* 2000; 47 (1): 189-192.
- 4.- Bejjani B, Dormont D, Pidoux B, Yelnik J, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Marsault C, Agid Y, Philippon J, Cornu P. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg* 2000; 92: 615-625.
- 5.- Burchiel KJ, Anderson VC, Faure J, Hammerstad JP. Comparison of Pallidal and Subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's: Results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1998; 45: 1375-1384.
- 6.- Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffman D, Xie J, Benazzouz A, Benabid AL. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121: 451-457.
- 7.- Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, Lang AE. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 73-82.
- 8.- Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 283-291.
- 9.- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Bas JL, Broussolle E, Perret JE, Benabid A. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345: 91-95.
- 10.- Limousin P, Pollak P, Hoffman D, Benazzouz A, Perret JE, Benabid AL. Abnormal involuntary movements induced by subthalamic nucleus stimulation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 1996; 11: 231-235.
- 11.- Olanow CW. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 11: 598-599.
- 12.- Pollak P, Benabid AL, Limousin P, Benazzouz A. Chronic intracerebral stimulation in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1997; 74: 213-220.
- 13.- Starr P, Feiwel, Marks W Jr. Placement of deep brain stimulations into the subthalamic nucleus: Technical Approach. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72: 247.
- 14.- Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Vemura K. Subthalamic Nucleus Stimulation for Gait Disturbance in Parkinson's Disease. *Neurosurgery* 1999; 45: 41-46.
- 15.- Yoon M, Munz M. Placement of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72: 145-149.
- 16.- Germano I. Chronic deep brain stimulation: Indications and techniques. In: Germano I, editors. *Neurosurgical Treatment of Movement Disorders*, Park Ridge: AANS, 1998: 159-68.
- 17.- Guridi J, Luquin MR, Herrero MT, Obeso JA. The subthalamic nucleus: A possible target for stereotactic surgery in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 421-429.
- 18.- Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP monkeys. *Eur J Neurosci* 1993; 5: 382-289.
- 19.- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffman D, Benabid AL. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105-1111.
- 20.- Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchison WD, Sime E, Hallett E, Lang AE. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 850-855.
- 21.- Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord* 1991; 6: 288-292.
- 22.- Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillen J, Ruberg M, Laguna J, Vila M, Javoy-Agud F, Agud Y, Hirsch E, Obeso JA. Subthalamicotomy in parkinsonian monkeys. Behavioral and biochemical analysis. *Brain* 1996; 119: 1717-1727.
- 23.- Piallat B, Benazzouz A, Benabid AL. Subthalamic nucleus lesions in rats prevents dopaminergic nigral neurons degeneration after striatal 6-OHDA injection: Behavioral and biochemical studies. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 1408-1414.
- 24.- Carpenter MB, Whittier JR, Mettler FA. Analysis of choreoid hyperkinesia in the rhesus monkey, surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions in the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol* 1950; 92: 293-331.

- 25.- Hamada I, DeLong MD. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in transient dyskinesias of the contralateral limbs. *J Neurophysiol* 1992; 68: 1850-1858.
- 26.- Mitchell IJ, Jackson A, Sambrook MA, Crossman AR. The role of the subthalamic nucleus in experimental chorea. Evidence from 2-deoxiglucose metabolic mapping and horseradish peroxidase tracing studies. *Brain* 1989; 112: 1533-1548.
- 27.- Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillen J, Obeso JA. Subthalamotomy improves MPTP-induced parkinsonism in monkeys. *Stereotac Funct Neurosurg* 1994; 62: 98-102.
- 28.- Bergman H, Wichman T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436-1438.
- 29.- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994; 72: 521-529.
- 30.- Andy OJ, Jurko MF, Sias FR Jr. Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. *J Neurosurg* 1963; 20: 860-870.
- 31.- Munding F. Subthalamotomy in the treatment of extrapyramidal motor disorders. *Germ Med Meth* 1965; 10: 440-443.
- 32.- Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, Adams J, Flanagan M, Baird HW III: Campotomy in various extrapyramidal disorders. *J Neurosurg* 1963; 20: 871-881.
- 33.- Obeso J, Alvarez L, Macias RJ, Guridi J, Tejeiros J, Juncos J, Rodriguez M, Ramos E, L inazasoro GJ, Goroscope A, DeLong M: Lesion of the subthalamic nucleus (STN) in Parkinson's disease (PD). *Neurology* 1997; 48 (Suppl): A138 (Abstr).
- 34.- Rodriguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 111-118.
- 35.- Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Maragoto C, Tejeiro J, García A, Villegas A, Piedra J, León M, Pavón N, Rodríguez-Oroz MC, Guridi J, Obeso JA. Bilateral Subthalamotomy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15 (3): 65 (abstr).
- 36.- Alvarez L, Macias R, Rodríguez-Oroz MC, Lopez G, Alvarez E, Guridi J, Juncos J, Tolosa ES, Koller WC, Litvan I, Vitek J, De Long MR, Obeso JA. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56 (3): A273 (abstr).
- 37.- Alvarez L, Macias R, Guridi J, Lopez G, E. Alvarez, C. Maragoto, J. Tejeiro, A. Torrez, N. Pavon, M.C. Rodríguez-Oroz, L. Ochoa, H. Hetherington, J. Juncos, M.R. DeLong, J.A. Obeso. Dorsal Subthalamotomy for Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2001; 16 (1): 72-78.
- 38.- Lopez-Flores G, Miguel-Morales J, Teijeiro-Amador J, Vitek J, Perez-Parra, S, Fernández-Melo R, Maragoto C, Alvarez E, Alvarez L, Macías R, Obeso J. Anatomic and neurophysiological methods for the targeting and lesioning of the subthalamic nucleus: Cuban experience and review. *Neurosurgery* 2003; 52: 817-831.
- 39.- Gerardo López Flores, Ramsés Fernández, Raúl Macías, Lázaro L. Álvarez, Juan Teijeiro Amador, Eduardo Alvarez, Carlos Maragoto, Orlando Cruz, Eduardo Fermín, José Jordán, Rolando Palmero, Rafael Rodríguez, Maylen Carballo-Barreda. Subthalamotomía Estereotáctica. Nota Técnica. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 2004; 35 (2): 45-56.
- 40.- Gerardo López Flores, Juan Miguel Morales, Juan Teijeiro Amador, Ramsés Fernández, Lázaro L. Álvarez, Raúl Macías, Orlando Cruz, Eduardo Fermín, Rolando Palmero, Rafael Rodríguez, Maylen Carballo-Barreda, Gretel Mosquera Betancourt. Localización bilateral y simetría del núcleo subtalámico. *Rev Neurol* 2003; 37 (5): 404-412.
- 41.- Gerardo López Flores, Ramsés Fernández, Lázaro L. Álvarez, Raúl Macías, Juan Teijeiro Amador, Juan Miguel Morales, Carlos Maragoto, Eduardo Alvarez, Wilberto Bouza, Orlando Cruz, Eduardo Fermín, Jose Jordán, Rolando Palmero, Jerrold Vitek. Subthalamotomía selectiva en la enfermedad de Parkinson. Implementación y validación del método de lesión. *Rev Mex Neuroci* 2003; 4 (4): 213-226.
- 42.- Alvarez L, Macias R, López G, Alvarez E, Pavon N, Rodríguez-Oroz MC, Juncos J, Maragoto C, Guridi J, Litvan I, Tolosa ES, Koller W, Vitek, DeLong MR, Obeso JA. Bilateral dorsal subthalamotomy in Parkinson's disease: Initial and long term response. *Brain* 2005; 128 (3): 570-583.
- 43.- Gill SS, Heywood P. Bilateral dorsolateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350: 1224.
- 44.- Patel KN, Heywood P, O'Sullivan, McCarter R, Love S, Gill SS. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126: 1136-1145.
- 45.- Su PC, Tsang H-M. Subthalamotomy for end-stage severe Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 625-27 (letter).
- 46.- Su PC, Tseng H-M, Liu M-H, Yen F-R, Liou H-H. Subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *J Neurosurg* 2002; 97: 598-606.
- 47.- Doshi P, Bhatt M. Hemiballism During Subthalamic Nucleus Lesioning. *Mov Disord* 2002; 17: 848-849 (letter).
- 48.- Bhatt MH, Doshi PK. Subthalamic Nucleus lesioning for advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 15 (3): 200-204.
- 49.- Barlas O, Hanagasi HA, Imer M, Sahin HA, Sencer S, Emre M. Do unilateral ablative lesions of the

- subthalamic nucleus in Parkinsonian patients lead to Hemiballism? *Mov Disord* 2001; 16: 306-310.
- 50.- Filho VO, Silva JD. Unilateral Subthalamic nucleus lesioning. A safe and effective treatment for Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 935-948.
  - 51.- Torres Montoya A, Pereira J. Testing the precision of stereotactic planning systems. *Comput Med Imaging Graph* 1998; 22: 317-321.
  - 52.- Carballo M, Rodriguez R, Lopez G, Torres A. Sistema tridimensional de planeamiento quirúrgico para PC. *Ingeniería electrónica automática y comunicaciones* 2005; 26 (1): 19-23.
  - 53.- Teijeiro Amador J, Macías González RJ, Ohye C, Muñoz JL, Alvarez LM, Ochoa Zaldívar L, Soler Alayón W, Antelo JM, Guerra Figueredo E, López Flores G. Automatización de la correlación anatomofisiológica de las estructuras profundas del sistema nervioso central en la neurocirugía funcional estereotáctica. *Rev Neurol* 1996; 9 (11): 320-331.
  - 54.- Teijeiro J, Macías R, Morales J, Guerra E, López G, Alvarez L, Fernández F, Maragoto C, Seijo F, Alvarez E. PC-Based System for Three-dimensional Anatomic-Physiological Correlation during Stereotactic and Functional. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 2000; 75: 176-187.
  - 55.- Teijeiro J, Macías R, Morales J, Guerra E, López G, Alvarez L, Fernández F, Maragoto C, Seijo F, Alvarez E. Sistema Automático para la Correlación Anátomo-fisiológica en Tres Planos Simultáneos durante la Neurocirugía Funcional. España, *Rev Neurol* 2001; 32 (11): 1005-1012.
  - 56.- Cosman ER. Radiofrequency lesions. In: Gildenberg PL, Tasker RR, editors. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1997: 973-86.
  - 57.- Cosman ER, Cosman BJ. Radiofrequency lesion making in the nervous system. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editor. *Neurosurgery*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p 4119-4138.186. Nowinski W. Anatomical targeting in functional neurosurgery by the simultaneous use of multiple Schaltenbrend-Wahren Brain microseries. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 71: 103-116.
  - 58.- Starr PA, Vitek JL, DeLong M, Bakay RAE. Magnetic Resonance Imaging-based Stereotactic Localization of the Globus Pallidus and Subthalamic Nucleus. *Neurosurgery* 1999; 44: 303-314.
  - 59.- Zonenshayn M, Rezai AR, Mogilner AY, Beric A, Sterio D, Kelly PJ. Comparison of anatomical and neurophysiological methods for subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery* 2000; 47: 282-294.
  - 60.- Krauss JK, King DE, Grossman RG. Alignment corrections algorithm for transformation of stereotactic anterior commissure/posterior commissure-based coordinates into frame coordinates for image-guided functional neurosurgery. *Neurosurgery* 1998; 42: 806-812.
  - 61.- Merello M, Nouzeilles MI, Kuzis G, et al. Unilateral radiofrequency lesion versus electrostimulation of posteroventral pallidum: a prospective randomized comparison. *Mov Disord* 1999; 14: 50-56.
  - 62.- Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2002; 50: 1268-1274.
  - 63.- Lyons KE, Koller WC, Wilkinson SB, Pahwa R. Surgical and device-related events with deep brain stimulation. *Neurology* 2001; 56 (Suppl.): A147.
  - 64.- Alvarez L, Macías R, López Flores G, Álvarez E. Palidotomía Posteroventral Selectiva guiada por semimicroregistro en el tratamiento de los estadios avanzados de la enfermedad de Parkinson idiopática. *Rev Mex Neuroci* 2001; 2 (2): 87-96.
  - 65.- Jerrold L. Vitek. Mechanisms of Deep Brain Stimulation: Excitation or Inhibition. *Mov Disord* 2002; Suppl (3): S69-S72.
  - 66.- Gross RE, Lombardi WJ, Lang AE, et al. Relationship of lesion location to clinical outcome following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease [see comments]. *Brain* 1999; 122: 405-416.
  - 67.- Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrousky JO, Lang AE, Lozano AM. Neurophysiologic identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44: 622-8.
  - 68.- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 1994; 72: 494-506.
  - 69.- Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. The Subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001; 124: 1777-1790.
  - 70.- Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342: 461-468.
  - 71.- De Bie RM, de Haan RJ, Nijssen PC, et al. Unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet* 1999; 354: 1665-1669.
  - 72.- Vitek JL, Bakay RA, Freeman A, et al. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53: 558-569.
  - 73.- Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, Watts R. Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation (CAPIT). CAPIT Committe. *Mov Disord* 1992; 7 (1): 2-13.
  - 74.- Okun MS, Vitek JL. Lesion Therapy for Parkinson's

- Disease and other Movement Disorders: Update and Controversies. *Movement disorders* 2004; 19 (4): 375-389.
- 75.- Yelnik J. Functional Anatomy of the Basal Ganglia. *Mov Disord* 2002; Suppl (3): S15-S21.
  - 76.- Tollefson TT, Burns J, Wilkinson S, Overman J, Kieletyka J, Goodman SH, Koller WC, Troster A, Lyons K, Pahwa R, Batnitzky S, Wetzel L, Gordon M. Comparative Magnetic Resonance Image-Based evaluation of Thalamotomy and Pallidotomy lesion Volumes. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 71: 131-44.
  - 77.- Tomlinson F, Kelly JP. Sequential magnetic resonance imaging following stereotactic radiofrequency ventralis oralis thalamotomy. *J Neurosurg* 1991; 74: 579-584.
  - 78.- Lozano AM. The subthalamic nucleus: myth and opportunities. *Mov Disord* 2001; 16: 183-184.
  - 79.- Martin JP. Hemichorea resulting from a local lesion of the brain (The syndrome of the body of Luys). *Brain* 1927; 50: 637-651.
  - 80.- Sellal F, Hirsch E, Lisovoski F, Mutschler V, Collard M, Marescaux C: Contralateral disappearance of Parkinsonian signs after subthalamic hematoma. *Neurology* 1992; 42: 255-256.
  - 81.- Yamada A, Takeuchi H, Miki H: Unilateral abolition of parkinsonian rigidity after subthalamic nucleus hemorrhage [in Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku* 1992; 32: 887-889 (abstr).
  - 82.- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281-285.

## Situación actual del tratamiento del temblor esencial

Elena López García

*Servicio de Neurología.*

*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.*

*Zaragoza.*

**RESUMEN.** El temblor esencial es en la actualidad el trastorno del movimiento de mayor prevalencia. A pesar de ser una entidad benigna puede producir importantes repercusiones en la calidad de vida de los pacientes fundamentalmente por su interferencia en actos motores que requieren precisión. Se revisa la situación actual de los tratamientos utilizados habitualmente, de la gran cantidad de fármacos que se han ensayado y de las técnicas quirúrgicas utilizadas hasta la actualidad. *Palabras clave:* temblor esencial, tratamiento, revisión.

**SUMMARY.** The essential tremor is considered nowadays as the most prevalent movement disorder. But yet to be a benign pathology, may have important repercussions on the quality of life in the patients, principally for its interference in motor acts that require precision. It's reviewed the current situation of the treatments used habitually, the large quantity of medicines that have been tried, and the surgical technologies used until the present time.

*Key words:* essential tremor, treatment, review.

El temblor esencial es el trastorno del movimiento más común. No obstante, las cifras de prevalencia son muy variables de unos estudios a otros, ya que el diagnóstico es exclusivamente clínico y muchas veces los pacientes no buscan asistencia médica por la presencia del temblor. En la mayoría de los estudios epidemiológicos parece haber una clara tendencia al aumento de la prevalencia con la edad, estimada en el 1% en la población general y llegando al 4% si se consideran sólo los mayores de 40 años<sup>1</sup>. La causa del temblor esencial sigue siendo desconocida. En el 50% de los casos se encuentran antecedentes familiares positivos, con un patrón de herencia autonómica dominante y penetrancia variable. No existe relación genética con la enfermedad de Parkinson ni con la distonía aunque a veces coincidan en un mismo paciente<sup>2</sup>.

Afecta, en orden decreciente, a miembros superiores, cabeza, voz, lengua, piernas y tronco. Aunque afecta preferentemente a las manos (95% de los pacientes), en ocasiones sólo afecta la cabeza, la barbilla o la voz sin que exista temblor en las manos. Tiene un curso clínico variable, pudiendo mantenerse estable o ser lentamente progresivo. Hay que tener en cuenta que puede aumentar en determinadas situaciones de tensión emocional, fatiga, etc., y exacerbarse con determinados fármacos<sup>3</sup> que se muestran en la Tabla I.

El diagnóstico es eminentemente clínico, basándose en una serie de criterios<sup>4</sup> que se exponen en la Tabla II.

Aunque suele definirse como una entidad benigna, existen formas muy incapacitantes con respuesta pobre a los tratamientos farmacológicos. En estos pacientes se ve afectada de forma importante la calidad de vida ya que dificulta la realización de actos motores de gran importancia social como escribir, beber, comer, hablar y realizar tareas manuales que requieran precisión.

No se conoce su fisiopatología exacta, aunque por datos obtenidos por tomografía por emisión de positrones (PET) se piensa que las principales estructuras involucradas en el origen del temblor son los hemisferios cerebelosos, los núcleos olivares inferiores y la vía dentadotalámica. Además, la estimulación crónica del núcleo ventral intermedio del tálamo es eficaz en el alivio del temblor y el efecto antitremórico del alcohol y de la estimulación talámica se consigue por

**Correspondencia**

Elena López García

Hospital Clínico Lozano Blesa

Avda. San Juan Bosco s/n - 50009 Zaragoza

E-mail: arbunies@able.es

**TABLA I** Fármacos inductores de temblor

- Ácido valproico
- Beta-adrenérgicos
- Litio
- Fenotiazinas
- Fenitoína
- Cocaína
- Anfetaminas
- Fluoxetina
- Antidepresivos tricíclicos
- Amiodarona
- Ciclosporina

**TABLA II** Criterios diagnósticos de TE

- **1.- Criterios principales:**
  - A) Temblor de acción bilateral de manos y antebrazos (sin temblor de reposo).
  - B) Ausencia de otros signos neurológicos, salvo fenómeno de rueda dentada.
  - C) Puede haber temblor cefálico aislado sin postura anormal.
- **2.- Criterios secundarios:**
  - A) Larga duración (superior a tres años).
  - B) Antecedentes familiares de temblor.
  - C) Respuesta beneficiosa al alcohol.
- **3.- Síntomas y signos de alerta:** temblor unilateral, temblor focal, temblor de pierna, trastorno de la marcha, rigidez, bradicinesia, temblor de reposo, inicio súbito, toma de sustancias tremorígenas, temblor cefálico con postura anómala.

una normalización de la actividad neuronal en los hemisferios cerebelosos<sup>4</sup>.

### Tratamiento del temblor esencial

Para tratar el temblor esencial hay que tener en cuenta la incapacidad funcional que éste produce en el paciente. Muchas veces no es necesario instaurar tratamiento y es suficiente con una explicación clara al paciente de la naturaleza benigna y monosintomática del proceso. En un primer lugar se deben descartar todas las causas, situaciones y fármacos que pueden provocar o agravar un temblor. Cuando el temblor empeora, y es evidente únicamente ante determinadas situaciones, algunos pacientes necesitan tomar sólo un tratamiento ocasional, por ejemplo, una dosis de diazepam o de un beta-bloqueante antes de un acontecimiento social que evitará la toma de medicación continuada<sup>5</sup>.

Se han ensayado gran cantidad de fármacos para tratar el temblor esencial (Tabla III). Propranolol y primidona son los que han demostrado sobradamente su eficacia y se utilizan habitualmente, pero sólo propranolol está aprobado por la FDA para este uso. Se calcula que al menos el 30% de los pacientes con temblor esencial no responderán a propranolol o primidona<sup>6</sup>. Cuando uno de estos fármacos no es eficaz el siguiente paso es asociarlos, y si aún así no hay mejoría se puede añadir un tercer fármaco.

propranolol y primidona son los que han demostrado sobradamente su eficacia y se utilizan habitualmente, pero sólo propranolol está aprobado por la FDA para este uso. Se calcula que al menos el 30% de los pacientes con temblor esencial no responderán a propranolol o primidona<sup>6</sup>. Cuando uno de estos fármacos no es eficaz el siguiente paso es asociarlos, y si aún así no hay mejoría se puede añadir un tercer fármaco.

### Propranolol y primidona

#### Propranolol

El propranolol es un antagonista no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos. Ha demostrado ser eficaz para tratar el temblor de manos en el temblor esencial reduciendo la magnitud, medida por acelerómetro, en aproximadamente un 50%. En el temblor de voz y cefálico se obtienen peores respuestas. El rango de dosis en los estudios se sitúa entre 60 y 320 mg/día, en dosis repartidas, o en dosis única con el preparado de acción retardada que ha demostrado ser igual de eficaz que el convencional y es más cómodo de utilizar<sup>7</sup>. Aparecen efectos secundarios entre el 12 y 66% de los pacientes, como depresión, fatiga, bradicardia. Está contraindicado (como el resto de los betabloqueantes) en bronconeumopatías crónicas, diabetes, insuficiencia cardíaca y arteriopatías periféricas. Otros betabloqueantes también útiles son timolol, nadolol y sotalol<sup>8,9</sup>.

#### Primidona

La primidona es un antiepiléptico que se metaboliza en feniletilmalonamida y fenobarbital. Los estudios demuestran que reduce el temblor de manos en el temblor esencial utilizando dosis de 50 a 1000 mg/día. La reducción media del temblor en el acelerómetro es de aproximadamente el 50%. Aparecen efectos secundarios más frecuentemente que con propranolol que son más severos al inicio del tratamiento. Éstos incluyen sedación, fatiga, mareos, ataxia, vómitos y una reacción idiosincrásica que puede aparecer hasta en el 20% de los pacientes<sup>10</sup>. Se ha comprobado que comenzando con dosis muy bajas de primidona y realizando un ascenso muy lento tampoco mejora la tolerabilidad<sup>11</sup>.

En resumen, propranolol y primidona han demostrado sobradamente su eficacia y serían los fármacos de primera línea para tratar el temblor esencial. La utilización de propranolol estándar, propranolol en preparación retardada o primidona, para tratar el temblor de manos en el temblor esencial, dependerá de las patologías asociadas

y de los potenciales efectos secundarios. Ambos fármacos tienen eficacia similar cuando se utilizan como terapia inicial, así que cualquiera de los dos podría utilizarse como primera opción terapéutica. Según los estudios, primidona y propranolol mantienen la eficacia antitremórica en la mayoría de los pacientes al menos durante un año así que podría ser necesario realizar un aumento de dosis a partir de los doce meses. Los casos graves que no respondan a monoterapia de uno u otro fármaco podrían beneficiarse del uso conjunto de ambos ya que su efecto parece ser aditivo y no empeoran los efectos secundarios cuando se usan en combinación<sup>12</sup>.

### **Benzodiazepinas**

Se ha comprobado que alprazolam (benzodiazepina de vida media corta) reduce el temblor de manos, con un 25-34% de mejoría en las escalas clínicas comparada con placebo a dosis de 0,125-3 mg/d<sup>13</sup>. Sin embargo, clonazepam se ha utilizado con frecuencia, pero ha demostrado escasa eficacia en un estudio a doble ciego con dosis de 0,5-4 mg/dl<sup>14</sup>. Además, la sedación y la inestabilidad ocurren con frecuencia limitando su uso.

### **Antiepilépticos**

#### **Gabapentina**

Gabapentina es un antiepiléptico de estructura similar al GABA que se utiliza con frecuencia en la práctica clínica diaria, sobre todo por su excelente tolerancia. Los resultados de su utilización son bastante contradictorios. Un estudio de clase I mostró que gabapentina reducía el temblor de manos en el temblor esencial usado en monoterapia a dosis de 1200 mg/día (n = 16) con un 77% de mejoría del temblor medido por acelerometría<sup>15</sup>. Sin embargo, estudios posteriores sólo han podido confirmarlo parcialmente e incluso otro estudio no mostró mejoría significativa<sup>16</sup>.

#### **Topiramato**

Topiramato es un antiepiléptico que bloquea los canales de sodio y que potencia la actividad del GABA. Ha demostrado en varios estudios, con dosis de hasta 400 mg/día, una reducción del temblor. Un estudio doble ciego controlado con placebo en 62 pacientes con temblor esencial mostró una mejoría del 18-23% en las escalas clínicas frente al 0-1% en los pacientes tratados con placebo<sup>17</sup>. Aparecen efectos secundarios en aproximadamente el 40% de los pacientes aunque de intensidad leve, como

**TABLA III Fármacos utilizados en el tratamiento del temblor esencial**

Fármaco	Grado de recomendación	Severidad efectos adversos
Primidona	A	Leve-moderado
Propranolol estándar	A	Leve-moderado
Propranolol retardado	A	Leve
Alprazolam	B	Leve
Atenolol	B	Leve- moderado
Gabapentina	B	Leve
Topiramato	B	Leve
Clonazepam	C	Leve-moderado
Clozapina	C	Leve y grave
Nimodipino	C	Leve
Toxina botulínica A	C	Leve-moderado

anorexia, pérdida de peso, parestesias y dificultad en la concentración.

#### **Levetiracetam**

Levetiracetam, antiepiléptico de mecanismo de acción desconocido, ha mostrado resultados contradictorios en los escasos estudios realizados. Un estudio doble ciego controlado con placebo realizado en 24 pacientes, con una única dosis de 1000 mg de levetiracetam mostró una reducción significativa del temblor de manos durante al menos 2 horas medido por acelerometría y test funcionales<sup>18</sup>. Sin embargo, no mostró diferencias significativas en la respuesta frente a placebo en un estudio doble ciego y randomizado a dosis de hasta 3000 mg/día<sup>19</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes consisten en somnolencia, mareos y cefalea de intensidad leve a moderada.

### **Toxina botulínica**

La toxina botulínica A se ha utilizado para tratar el temblor de manos, cabeza y voz en el temblor esencial. Más de 10 estudios evalúan la seguridad y efectividad de la toxina botulínica A, pero no se ha realizado ninguno con toxina botulínica B. De dichos estudios se deduce que las inyecciones de toxina botulínica en la musculatura flexoextensora del carpo en el antebrazo o en los músculos apropiados del cuello en los casos de temblor cefálico puede tener un efecto beneficioso modesto sobre la reducción de la amplitud del temblor<sup>20</sup>.

Parece haber mejores resultados cuando se utiliza a dosis bajas en ambas cuerdas vocales en el caso del temblor de voz<sup>21</sup>. Como efectos secundarios hay que tener en cuenta la debilidad

muscular, y en el temblor de voz la disfagia y dificultad respiratoria. Las inyecciones locales de toxina botulínica pueden ser de utilidad en algunos pacientes refractarios al tratamiento médico y, por su carácter reversible, esta posibilidad debería considerarse antes de plantear tratamientos quirúrgicos más agresivos.

#### Otros tratamientos farmacológicos

La lista de fármacos que se ha ensayado en el tratamiento del temblor esencial es enorme. Dentro de ellos están los que no tienen suficiente evidencia para establecer recomendación para su uso, por tratarse de estudios demasiado pequeños o por tener resultados contradictorios<sup>22</sup>. Se trata de amantadina, clonidina, gabapentina como terapia coadyuvante, L-tryptófano, metoprolol, nicardipino, olanzapina, fenobarbital, quetiapina y teofilina.

Otra serie de fármacos que se han utilizado en estudios demuestran su ineficacia en el temblor esencial<sup>22</sup>: trazodona, acetazolamida, isoniazida, pindolol, metazolamida, mirtazapina, nifedipina y verapamilo.

#### Tratamiento quirúrgico del temblor esencial

En los pacientes con temblor esencial en los que el temblor produce una importante discapacidad y ha sido resistente a los tratamientos farmacológicos, el tratamiento quirúrgico es una opción terapéutica viable. La talamotomía fue la primera

técnica empleada y consiste en la lesión por cirugía estereotáxica del núcleo ventral intermedio del tálamo.

La experiencia con esta intervención es muy importante ya que viene realizándose desde los años cincuenta. Entre un 80-90% de los pacientes obtienen una reducción del temblor, y en casi un 80% desaparece completamente o casi completamente<sup>23</sup>. En un 20% de los casos se producen recurrencias y puede ser necesario una segunda intervención para ampliar el área lesional. Sin embargo, la talamotomía ha sido sustituida por la estimulación cerebral profunda fundamentalmente por los efectos adversos de la primera, que son permanentes, y si se realiza en ambos hemisferios cerebrales produce importantes alteraciones en el lenguaje y la marcha<sup>24</sup>.

Las técnicas de ECP son reversibles, se realizan igualmente por procedimientos estereotáxicos, y permiten la realización de procedimientos bilaterales sin que aparezcan efectos adversos permanentes. Múltiples estudios de ECP del tálamo han demostrado que es eficaz en el temblor de manos del temblor esencial produciendo una mejoría del 60 al 90% en las escalas clínicas<sup>25-26</sup>, a menudo con mejoría secundaria en el temblor de voz y cefálico. Los efectos adversos son habitualmente leves y pueden manejarse con cambios en los parámetros de estimulación. Las complicaciones a largo plazo incluyen la disfunción del equipo, erosiones en la piel y necesidad de reemplazo de batería<sup>23</sup>. Hay un porcentaje de casos, alrededor del 20%, cuya respuesta no es tan buena, precisando reintervenciones.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, et al. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18: 389-394.
- 2.- Koller W, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol* 1994; 35: 717-723.
- 3.- Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005 Feb; 4 (2): 100-110.
- 4.- Gurutz Linazasoro. Tratamiento del temblor esencial. Parkinson y otros trastornos del movimiento. Enero-abril 2002: 14-17.
- 5.- Lezcano E, Zarranz JJ, Tolosa E, Gómez JC. Enfermedades caracterizadas por movimientos involuntarios anormales. En JJ Zarranz editores. *Neurología*. Elsevier España; 2003, p 525.
- 6.- Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, Ondo WG, Gronseth GS, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005 Jun 28; 64 (12): 2008-2020. Epub 2005 Jun 22.
- 7.- Cleaves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double blind comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 379-384.
- 8.- Leigh PN, Jefferson D, Twomey A, et al. Beta-adrenoreceptor mechanism in essential tremor; a double blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 710-715.

- 9.- Koller WC. Nadolol in essential tremor. *Neurology* 1983; 33: 1076-1077.
- 10.- Serrano-Duenas M. Use of primidona in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up. *Parkinsonism Relat Disord* 2003 Oct; 10 (1): 29-33.
- 11.- O'Suilleabhain P, Dewey RB. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord* 2002; 17: 383-386.
- 12.- Linazasoro G. Temblor. En: López del Val LJ, Linazasoro G, editores. Trastornos del movimiento. Barcelona: Doyma; 2002. p. 91-9.
- 13.- Huber SJ, Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology* 1988; 38: 241-243.
- 14.- Thompson C, Lang A, Parkes JD, et al. A double-blind trial of clonazepam in benign essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7: 83-88.
- 15.- Gironell A, Kulisevsky J, Barbono M, et al. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999; 56: 475-480.
- 16.- Pahwa R, Lyons K, Hubbe JP, et al. Double-blind, controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord* 1988; 13: 465-467.
- 17.- Galvez-Jiménez N, Hargreave M. Topiramate and essential tremor. *Ann Neurol* 2000; 47: 837-838.
- 18.- Bushara KO, Malik T, Exconde RE. The effect of levetiracetam on essential tremor. *Neurology* 2005 Mar 22; 64 (6): 1078-1080.
- 19.- Handforth A, Martin FC. Pilot efficacy and tolerability: a randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam for essential tremor. *Mov Disord* 2004 Oct; 19 (10): 1215-1221.
- 20.- Brin MF, Lyons KE, Doucette J, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 2001; 56: 1523-1528.
- 21.- Hertegard S, Granqvist S, Lindestad PA. Botulinum toxin injections for essential voice tremor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 204-209.
- 22.- Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, Ondo WG, Gronseth, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005 Jun 28; 64 (12): 2008-2020.
- 23.- Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342: 461-468.
- 24.- Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T. Difference in surgical strategies between thalamotomy and thalamic deep brain stimulation for tremor control. *J Neurol* 2005 Oct; 252 Suppl 4: IV17-IV22.
- 25.- Koller W, Pahwa R, Busenbark, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 1997; 42: 292-299.
- 26.- Pahwa R, Lyons KL, Wilkinson SB, et al. Bilateral thalamic stimulation for the treatment of essential tremor. *Neurology* 1999; 53: 1447-1450.

# Alteraciones conductuales y emocionales en la enfermedad de Parkinson

Javier Pagonabarraga Mora,  
Jaime Kulisevsky Bojarski

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Barcelona.*

**RESUMEN.** Más de la mitad de los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan trastornos neuropsiquiátricos clínicamente relevantes, que condicionan de manera muy importante su capacidad funcional y calidad de vida. Sin embargo, existen muchas limitaciones tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de las alteraciones afectivas, psicóticas y del control de impulsos asociadas a la enfermedad. Con el objetivo de mejorar su manejo clínico y de conocer qué aspectos de la investigación no están actualmente cubiertos, revisamos su prevalencia, factores de riesgo y fenomenología a lo largo del curso de la enfermedad.

**Palabras clave:** *enfermedad de Parkinson, neuropsiquiátrico, alucinaciones, depresión, apatía, trastornos del control de impulsos.*

**SUMMARY.** Up to 60% of Parkinson's disease patients may present clinically relevant neuropsychiatric defects that have a great impact on functional disability and quality of life. However, many limitations persist in the diagnosis and treatment of the affective, psychotic and impulse control disorders associated to the disease. With the objective to improve their clinical management and to know current unmet research needs, we review their prevalence, risk factors and phenomenology through the course of the disease.

**Key words:** *Parkinson's disease, neuropsychiatric, hallucinations, depression, apathy, impulse control disorders.*

Aunque la primera descripción de la enfermedad de Parkinson (EP) se remonta al año 1817<sup>1</sup>, su caracterización clínica ha evolucionado de manera importante en los últimos 10 años. La identificación de los trastornos cognitivos, conductuales y emocionales que acompañan o incluso preceden al síndrome rígido-acinético característico de la enfermedad, han servido de marco para mostrar que la EP no es únicamente la consecuencia de una falta de dopamina en distintas áreas cerebrales, sino que es el resultado de un proceso neurodegenerativo difuso y lentamente progresivo que provoca la disfunción de diferentes sistemas de neurotransmisión (noradrenalina, serotonina, acetilcolina), a la vez que provoca la muerte neuronal de diferentes estructuras corticales y subcorticales.

La descripción clínica de los trastornos no motores asociados a la EP se ha visto apoyada, por otro lado, por los estudios clínico-patológicos desarrollados por Braak y col.<sup>2</sup>, que muestran cómo el proceso neurodegenerativo de la EP parece seguir un curso progresivo caudo-rostral que se inicia en el lóbulo olfatorio y el núcleo motor dorsal del vago, a nivel del bulbo raquídeo, y continúa de manera ascendente provocando la degeneración del *locus coeruleus*, la formación reticular pontina, los núcleos del rafe y el núcleo pedúnculo pontino antes de que pueda observarse muerte neuronal y depósito de cuerpos de Lewy (CL) en la *substantia nigra pars compacta*. Desde allí, y en el momento en que el paciente empieza a mostrar los síntomas cardinales de la enfermedad (temblor, rigidez, bradicinesia), ya se puede detectar degeneración neuronal a nivel de la amígdala y de los núcleos colinérgicos de la base cerebral (núcleo basal de Meynert, núcleo septal medial)<sup>3</sup>.

Posteriormente, el proceso neurodegenerativo y el depósito de CL se extiende hacia el hipocampo, el córtex cingulado anterior y posterior (precuneus) y hacia áreas de asociación neocortical como el córtex entorrinal y estructuras vecinas del córtex temporal medial, la ínsula y las áreas asociativas de los lóbulos temporal, parietal y frontal. Finalmente, en fases avanzadas de la enfermedad se puede detectar una degeneración directa de áreas corticales primarias a nivel frontal, temporal, parietal y occipital<sup>4</sup>. El co-

#### Correspondencia

Javier Pagonabarraga Mora  
C/ Pare Maria Claret 167 - 08041 Barcelona  
E-mail: jpagonabarraga@santpau.es

nocimiento de la disfunción progresiva de estas estructuras cerebrales nos permitirá comprender mejor el orden y la naturaleza de los trastornos neuropsiquiátricos característicos de la enfermedad de Parkinson.

### **Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la enfermedad de Parkinson**

La observación de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la EP se remonta a los años 60 y 70, en los que podemos encontrar las primeras asociaciones entre EP sintomatología depresiva<sup>5</sup> y alucinaciones<sup>6</sup>. Tanto la depresión como las alucinaciones se relacionaron inicialmente con el tratamiento crónico con levodopa, bromocriptina y amantadina<sup>7</sup>, y tuvieron que pasar 10 años para que se hipotetizara por vez primera que la depresión podría ser una consecuencia de la misma enfermedad<sup>8</sup>, y hasta 25 años para entender las alucinaciones como un fenómeno propio del proceso neurodegenerativo, más que como un simple efecto secundario de la medicación dopaminérgica<sup>9</sup>. Por otro lado, la apatía, un síntoma psiquiátrico descrito ya en la primera mitad del siglo XX, no fue objeto de estudio en la EP hasta el 1992<sup>10</sup>. En conjunto, podríamos decir que el conocimiento en profundidad de las alteraciones conductuales y emocionales asociadas a la EP empezó a desarrollarse a partir de la década de los 90.

En la actualidad, el conocimiento sobre la alta frecuencia con la que se presentan y sobre el gran impacto que generan sobre la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores, ha hecho de estos trastornos un campo de investigación de primer interés.

En el año 1999 se publicó el primer estudio que analizó la frecuencia de un amplio abanico de síntomas conductuales en la EP, al administrar la escala Neuropsychiatric Inventory (NPI) a 140 pacientes, con (36%) y sin demencia (64%), de entre 7 y 17 años de evolución<sup>11</sup>. El 61% de los pacientes de la muestra presentó algún síntoma conductual activo en el momento de la entrevista: en un 40% se observó sintomatología depresiva, en un 25% alucinaciones, en un 20% clínica ansiosa, y en un 15% apatía o clínica delirante. De todos estos síntomas, la depresión, la ansiedad, la apatía y las alucinaciones fueron los que se presentaron con mayor gravedad.

Por otro lado, se pudo observar que los pacientes con mayor afectación de la función motora y aquellos con una peor función cognitiva global eran los que asociaban sintomatología psiquiátrica con mayor frecuencia y mayor gravedad. No se encuentran estudios similares hasta el

año 2006, en el que el mismo grupo ha evaluado la presencia de los síntomas del NPI en una población seleccionada de 537 pacientes con demencia asociada a la EP (DEP)<sup>12</sup>.

En pacientes con DEP la frecuencia de algún síntoma neuropsiquiátrico asciende hasta el 89%, con una intensidad moderada o grave en un 64% de la muestra. La depresión, la ansiedad, la apatía y las alucinaciones siguen siendo los trastornos más comunes y de mayor gravedad en la DEP, donde cabe resaltar que hasta un 25% de los pacientes también puede manifestar clínica delirante, un síntoma que, juntamente con la apatía, se asocia con un mayor impacto emocional y una mayor carga sobre el cuidador.

Finalmente, mediante análisis factorial, se pudo clasificar a los pacientes en 5 grupos: hasta un 20% de pacientes con DEP presentaron puntuaciones altas en apatía junto con puntuaciones bajas en el resto de los síntomas (incluidas la depresión y la ansiedad), un 10% puntuaciones altas en depresión, ansiedad y apatía, un 10% en alucinaciones y delirios, y un 5% puntuaciones altas en todos los síntomas, con agitación psicomotriz e irritabilidad como clínica predominante. El resto de los pacientes se agruparon dentro de un grupo más heterogéneo con puntuaciones de intensidad moderada en todos los ítems.

Diferentes estudios han analizado el impacto sobre la funcionalidad y la calidad de vida de los síntomas motores y no motores de la EP. Sorprendentemente, pero de manera consistente, el deterioro de las funciones cognitivas y la clínica neuropsiquiátrica se presentan como aquellos síntomas que generan un mayor impacto en el día a día<sup>13</sup>.

Y de entre todos ellos, la sintomatología depresiva destaca como la variable independiente con mayor peso tanto sobre la funcionalidad diaria como sobre las escalas de valoración de calidad de vida<sup>14</sup>. Así, la EP no puede definirse ya sólo como un déficit aislado de la dopamina cerebral, sino que debemos resaltar que son los síntomas no exclusivamente dopaminérgicos los que aparentemente generan un mayor impacto vital.

En los últimos 5 años, además, se ha definido un nuevo grupo de trastornos psiquiátricos asociados a la EP: los trastornos del control de impulsos. Los pacientes con EP presentan ludopatía con mayor frecuencia que la población general, y, en una frecuencia similar, estos pacientes también pueden presentar hipersexualidad patológica, adicción a la levodopa, compras compulsivas o *punding*.

Dividiremos esta revisión en 3 apartados, donde evaluaremos con mayor detalle los tras-

**TABLA I** Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la EP

- **1.- Trastornos afectivos:**
  - Trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo menor.
  - Crisis de ansiedad.
  - Apatía.
- **2.- Trastornos psicóticos:**
  - Alucinaciones: visuales, auditivas, táctiles, olfativas.
  - Delirios: paranoide, celotipia.
- **3.- Trastornos del control de impulsos:**
  - Adicción a la levodopa.
  - Ludopatía.
  - *Punding*.
  - Hipersexualidad patológica.
  - Compra compulsiva, ingesta compulsiva (*binge eating*).

tornos afectivos (depresión y apatía), psicóticos (alucinaciones y delirios) y del control de impulsos asociados a la EP (Tabla I).

### **Trastornos afectivos asociados a la enfermedad de Parkinson: depresión y apatía**

La depresión parece ser el síntoma neuropsiquiátrico más frecuente y con mayor impacto sobre la calidad de vida en la EP. Sin embargo, los diferentes estudios que han analizado la prevalencia del trastorno depresivo con mayor detalle, utilizando entrevistas bien estructuradas (criterios DSM-IV) y escalas específicas tanto para el cribado como para el seguimiento de los síntomas depresivos (Hamilton Rating Scale for Depression - HAM-D, Beck Depression Inventory - BDI), han encontrado frecuencias muy dispersas que van del 25 al 70%<sup>15-17</sup>. Existe mayor concordancia al intentar determinar qué tipo de trastorno depresivo acompaña a la EP, hallándose que el 50% de los pacientes con clínica depresiva cumplen criterios de trastorno depresivo mayor o melancólico, y el otro 50% de distimia o trastorno depresivo menor.

La causa más importante de variabilidad entre estudios parece basarse en el solapamiento de síntomas que existe entre la depresión y la misma EP. La hipomimia, el enlentecimiento psicomotor, las quejas de memoria y de falta de concentración, el insomnio en forma de despertar precoz, la anorexia, la fatiga y la falta de energía son síntomas somáticos comunes entre la EP y el trastorno depresivo<sup>17, 18</sup>. Los síntomas somáticos han demostrado mejorar la fiabilidad del diagnóstico de depresión en poblaciones sin patologías neurológicas<sup>19</sup>, pero en pacientes con EP, y

en especial en pacientes con trastorno depresivo menor, la inclusión de los síntomas somáticos es un importante factor que contribuye a un alto número de falsos diagnósticos.

Dos estudios<sup>20, 21</sup> han querido delimitar qué ítems de las escalas normalmente utilizadas en psiquiatría para el diagnóstico de depresión, como la HAM-D o la MADRS, discriminan mejor el diagnóstico de trastorno depresivo en la EP. En los dos estudios la frecuencia de depresión mediante entrevista estructura según los criterios DSM-IV fue del 25%. A ambos grupos se les administró la HAM-D y/o la MADRS, y en ambos se detectó que los únicos ítems que obtuvieron un buen grado de concordancia con el diagnóstico DSM-IV de depresión fueron los ítems afectivos -ideación suicida, sentimiento de culpa, anhedonia, tristeza subjetiva y tristeza observada por familiares- mientras que todos los ítems somáticos relevantes -anorexia, pérdida de peso, alteraciones del sueño, inhibición y lentitud psicomotora, fatiga y pérdida de energía- no se correlacionaron con el diagnóstico inicial.

Así, únicamente un abordaje exclusivista (atendiendo exclusivamente a los síntomas afectivos) permite un diagnóstico fiable de depresión en la EP, mientras el abordaje inclusivista (atendiendo a todos los síntomas independientemente de su etiología) puede resultar más oportuno para asegurar la no exclusión de pacientes con trastorno depresivo menor sensible de recibir algún tratamiento<sup>22</sup>.

La depresión en la EP no sólo genera dificultades de diagnóstico. En la actualidad tampoco disponemos de datos fiables sobre la eficacia de las diferentes opciones terapéuticas ensayadas. En psiquiatría, los ensayos clínicos a doble ciego y controlados con placebo que analizan el efecto antidepressivo de una nueva sustancia se ven sometidos a un problema fundamental: el efecto placebo. Hasta un 30% de los pacientes con placebo presentan una mejoría de los síntomas prácticamente equiparable a la de la sustancia activa, con lo que se necesita la inclusión de un número muy grande de pacientes para poder demostrar la eficacia de un nuevo fármaco realmente eficaz<sup>23</sup>.

En los pacientes con EP, la naturaleza dopaminérgica del efecto placebo<sup>24</sup> parece empeorar el problema. De hecho, cuando se ha analizado con detalle el efecto placebo sobre la mejoría de la función motora -por otro lado, mucho menos sensible al efecto placebo que la clínica depresiva- en ensayos con agonistas dopaminérgicos, hasta un 20% de los pacientes con EP incluidos en el grupo placebo presentan una mejoría motora clínicamente relevante<sup>25</sup>. De los 11 ensayos

clínicos a doble ciego controlados con placebo realizados hasta la actualidad, sólo dos (con citalopram<sup>27</sup> y sertralina<sup>28</sup>) se han realizado con una serie de pacientes lo suficientemente amplia y con un tiempo de seguimiento lo suficientemente largo como para ser valorados en estudios de meta-análisis<sup>29</sup>.

Junto con otros ensayos abiertos pero bien diseñados, se puede observar que aunque en todos estos estudios los pacientes con EP en tratamiento antidepressivo presentaron una mejoría estadísticamente significativa de la clínica depresiva, el tamaño del efecto en ningún caso fue superior al del placebo. Así, o bien los inhibidores selectivos de la serotonina y los antidepressivos tricíclicos no son eficaces en la EP, o bien hacen falta estudios mejor diseñados, con un mayor número de pacientes y con un seguimiento a más largo plazo para detectar su efecto real.

Por otro lado, no existe hasta la actualidad ningún ensayo a doble ciego controlado con placebo con inhibidores selectivos de la noradrenalina, o bien con inhibidores selectivos duales de la serotonina y la noradrenalina. Este déficit parece especialmente importante al valorar estudios de neuroimagen funcional con marcadores selectivos de la inervación dopaminérgica y noradrenérgica donde se ha podido observar cómo los pacientes con EP y depresión, en comparación con los pacientes sin depresión, presentan una disminución significativa de la actividad en áreas del sistema límbico y córtex cingulado anterior involucradas en el trastorno depresivo mayor, a la vez que detectan una hipoactivación muy marcada del *locus coeruleus* -principal núcleo de neurotransmisión noradrenérgica- lo que se correlaciona directamente con las puntuaciones obtenidas en las escalas clínicas de depresión<sup>30</sup>.

Finalmente, en la EP no debemos preocuparnos exclusivamente por el diagnóstico y tratamiento de la depresión, sino que la coexistencia de apatía en la EP -con o sin clínica depresiva asociada- aporta mayor dificultad al manejo de los trastornos afectivos de la enfermedad. No existen buenos instrumentos diagnósticos que nos permitan diferenciar fácilmente en la clínica diaria estas dos condiciones. Además, la definición de apatía ha evolucionado en estos últimos 10 años.

En el 1991, Marin definió apatía como aquel estado de falta de motivación o iniciativa para realizar nuevas actividades en ausencia de otros trastornos afectivos, cognitivos o del nivel de conciencia que la pudieran explicar<sup>31</sup>. En los últimos años se ha intentado definir la apatía de una manera más operativa en la que se debe diferenciar cuándo la disminución de conductas propositivas o con un objetivo previamente definido es

la consecuencia de un déficit predominantemente cognitivo-disejecutivo, por el que el paciente no es capaz de organizar y planificar sus tareas, y cuándo es el resultado de un aplanamiento afectivo, por el que el paciente no es capaz de reaccionar emocionalmente ante los estímulos externos e internos, sin clínica depresiva asociada.

Hasta que no dispongamos de instrumentos diagnósticos más finos que nos permitan discriminar qué pacientes presentan apatía como consecuencia de un déficit disejecutivo, emocional o depresivo, no sabremos qué opciones terapéuticas utilizar, ni qué fármacos son eficaces para la apatía en la EP. Si, como hemos visto, la apatía es uno de los cuatro trastornos neuropsiquiátricos con mayor impacto sobre la calidad de vida en la EP, y el de mayor impacto en los pacientes que desarrollan demencia, definir mejor su frecuencia, intensidad y respuesta a los tratamientos parece una necesidad no cubierta en la actualidad.

En estudios donde se han seleccionado pacientes con EP sin demencia ni depresión, hasta un 35-45% presentan apatía clínicamente relevante<sup>32, 33, 34</sup>. En estos estudios se detecta una relación directa entre apatía y disfunción ejecutiva, lo que muestra la poca especificidad de las escalas actuales para valorar apatía, mientras que no se detecta ninguna asociación con factores demográficos (edad, sexo, educación) ni con datos clínicos de la EP como la edad de inicio, años de evolución, función motora ni medicación.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se valora la presencia de clínica depresiva y apática en una muestra de pacientes con EP sin demencia en el que se muestra que el 22% de los pacientes presentan sintomatología apática y depresiva asociada, un 29% apatía sin depresión y un 4% depresión sin apatía<sup>35</sup>. Así, podemos concluir que la apatía y la depresión están disociadas en la EP, por lo que faltan escalas específicas para cada una de estas alteraciones, con el objetivo de poder caracterizar mejor los trastornos afectivos asociados a la EP.

### **Alucinaciones asociadas a la enfermedad de Parkinson**

Las alucinaciones visuales se han descrito desde hace muchos años como un fenómeno asociado a la enfermedad de Parkinson. Aunque inicialmente se relacionaron fundamentalmente con el uso de fármacos anticolinérgicos o dopaminérgicos<sup>36</sup>, estudios epidemiológicos recientes han mostrado que la presencia de alucinaciones en la EP está mucho más relacionada con una peor función cognitiva, mayor tiempo de evolución de la enfermedad, clínica depresiva, menor agude-

**TABLA II Fenomenología de las alucinaciones en la EP**

- **30% alucinaciones menores:**
  - Ilusiones ópticas: desdoblamiento de líneas, cambios de forma y color, polioipia, palinopsia.
  - Alucinaciones presenciales.
  - Alucinaciones de pasaje ("passage hallucinations").
  
- **25% alucinaciones visuales complejas:**
  - Personas conocidas, fallecidas, anónimas.
  - Animales.
  - Partes aisladas del cuerpo.
  - Objetos móviles.
  
- **10% alucinaciones auditivas, táctiles, olfativas.**

za visual y mayor gravedad de la función motora, que con las dosis de agonistas dopaminérgicos o con las dosis de levodopa<sup>37-39</sup>.

Mayor evidencia acerca de la naturaleza orgánica de las alucinaciones en la EP, sin una relación causal predominante con los fármacos dopaminérgicos, se desprende también de una reciente revisión histórica que muestra la presencia de alucinaciones en pacientes con EP antes de la aparición de los fármacos anticolinérgicos y dopaminérgicos<sup>40</sup>.

En conjunto, los diferentes estudios transversales publicados muestran una prevalencia de alucinaciones en la EP del 40-50%<sup>37-39</sup>. Un estudio transversal y retrospectivo de 445 pacientes con EP demostrada patológicamente, seguidos durante una media de 15 años, mostró que hasta el 50% de los pacientes manifiesta alucinaciones en algún momento de la enfermedad<sup>41</sup>. En la mayoría de los casos las alucinaciones se inician en la segunda mitad de la evolución de la enfermedad. Las características clínicas que se han asociado con un mayor riesgo de desarrollo de alucinaciones son la presencia de deterioro cognitivo precoz, disautonomía y rigidez axial<sup>41</sup>.

Además de ser un trastorno frecuente, las alucinaciones en la EP se deben considerar como un fenómeno crónico, progresivo y discapacitante. En un estudio longitudinal con 60 pacientes seguidos durante 4 años se pudo observar el curso progresivo del fenómeno alucinatorio en la EP. En este estudio, la frecuencia de alucinaciones aumentó del 33% en la visita basal al 63% a los 4 años de seguimiento. Y lo que es más interesante, la mitad de los pacientes con alucinaciones tras 4 años de seguimiento no presentaban alucinaciones en la visita basal, mientras que sólo en un 13% las alucinaciones habían desaparecido gracias al manejo de las medicaciones dopaminérgicas<sup>42</sup>. Lo que es más impor-

tante, además de aumentar la frecuencia, la intensidad de las alucinaciones también tiende a empeorar. Después de 3 años de seguimiento, hasta el 80% de los pacientes con alucinaciones visuales y autocrítica preservada progresan hasta la pérdida de la autocrítica con o sin ideas delirantes asociadas<sup>43</sup>.

La fenomenología de las alucinaciones asociadas en la EP ha evolucionado de manera importante en estos últimos años (Tabla II). Gracias al seguimiento a largo plazo de estos pacientes, se han podido observar diferentes tipos de alucinaciones que van variando según avanza la enfermedad, de una manera relativamente estereotipada.

En los primeros 5 años de la enfermedad, los pacientes tienden a presentar alucinaciones menores<sup>44</sup>, que se caracterizan por ser fugaces (1-2 segundos), presentarse en la periferia del campo visual y cursar con autocrítica preservada. Se pueden diferenciar en:

A) Ilusiones visuales: cambios de color, desdoblamiento de líneas, movimiento de manchas en el suelo.

B) Alucinaciones presenciales: en las que el paciente tiene la sensación de estar acompañado de alguna persona, que generalmente se sitúa detrás de uno de los dos hombros.

C) Alucinaciones de pasaje ("passage hallucinations"), en las que el paciente ve pasar de manera intermitente y fugaz, por la periferia de su campo visual, alguna sombra o prenda de ropa, animales o personas poco definidas<sup>37</sup>.

Posteriormente, las alucinaciones visuales se vuelven cada vez más estructuradas. Un 70% de los pacientes con alucinaciones visuales ve personas (con mayor frecuencia anónimas que conocidas), un 30% animales, y un 10% partes del cuerpo aisladas u objetos móviles<sup>44</sup>. En esta fase, de manera característica, las alucinaciones no generan preocupación al paciente, que tiende a no darles importancia y a no informar a sus familiares de su existencia, por lo que en muchas ocasiones, si no se realiza una anamnesis dirigida, pueden pasar desapercibidas. Según avanza la enfermedad, las alucinaciones se vuelven más estructuradas y abigarradas y el paciente tiende a ir perdiendo la autocrítica de la realidad y a presentar un mayor impacto emocional ante ellas, con irritación, agitación y hasta agresividad asociada en la mayoría de las ocasiones. En esta fase los pacientes tienden a asociar sintomatología delirante, de contenido predominantemente paranoide o celotípico, lo que agrava aún más el cuadro clínico.

Un 10% también puede presentar alucinaciones auditivas, táctiles o gustativas, lo que ge-

neralmente sucede en fases avanzadas y cuando el paciente presenta alucinaciones visuales complejas. La progresión de las alucinaciones visuales y de la clínica delirante se ha asociado con un mayor internamiento de los pacientes en centros geriátricos, así como con un importante aumento de la mortalidad<sup>45</sup>.

La fisiopatología de las alucinaciones visuales asociadas a la EP se basa en una disfunción combinada de las funciones ejecutivas dependientes del córtex prefrontal dorsolateral, junto con la disfunción de las áreas de procesamiento visuoespacial dependientes del córtex temporo-parieto-occipital<sup>46</sup>. El déficit de integración de las percepciones visuales externas facilita la "visualización" de imágenes generadas internamente, provenientes de los almacenes de imaginación visual de alto contenido emocional a nivel del sistema límbico<sup>47</sup>, que también se encuentra disfuncionante en la EP desde las fases iniciales en relación a depósito de cuerpos de Lewy y muerte neuronal asociada, fundamentalmente a nivel del núcleo basolateral de la amígdala<sup>48</sup>.

Los estudios de neuroimagen funcional parecen confirmar esta hipótesis al detectar, comparando la actividad cerebral de pacientes con EP con y sin alucinaciones visuales, cómo los pacientes con alucinaciones muestran una hipoadivación de las áreas visuales asociativas junto con una hiperactivación de las áreas corticales prefrontales y el núcleo caudado en relación con un menor rendimiento en los tests neuropsicológicos que valoran las funciones atencionales y ejecutivas<sup>49</sup>. Así, es necesaria una disfunción combinada de varias áreas cerebrales para que se manifiesten las alucinaciones, una muestra más del proceso de neurodegeneración difuso que sufren los pacientes con EP.

### **Trastornos del control de impulsos asociados a la enfermedad de Parkinson**

En los últimos 5 años, un nuevo tipo de trastornos conductuales se ha asociado con la EP. Bajo el nombre de trastornos del control de impulsos (TCI) se agrupa un conjunto de trastornos que tienen en común un patrón de conducta de características adictivas (Tabla III).

La ludopatía, la adicción a la levodopa, la hipersexualidad patológica, la compra compulsiva, la ingesta compulsiva de alimentos y el *punding* comparten un mismo patrón conductual basado en la búsqueda irrefrenable de placer o satisfacción al llevar a cabo cualquiera de estas conductas.

Esta búsqueda irrefrenable de recompensa (*reward-seeking behaviours*) se acompaña de an-

**TABLA III** Características clínicas de las conductas adictivas

- 1.- Impulso irrefrenable de consumir una sustancia o de llevar a cabo una determinada conducta.
- 2.- Conducta precedida de tensión interna y excitación.
- 3.- Placer o satisfacción al realizar la conducta.
- 4.-  $\geq 1$  siguientes:
  - A) Preocupación por la conducta.
  - B) Empleo de más tiempo en la conducta que la deseada por el propio sujeto.
  - C) Esfuerzos fallidos repetidos de reducir, controlar o abandonar la conducta.
  - D) Irritabilidad al no poder llevar a cabo la conducta.
  - E) Disfunción laboral y de relaciones familiares como consecuencia de la conducta.
  - F) Tolerancia: necesidad de aumentar la intensidad o frecuencia de la conducta.

siedad anticipatoria, que sólo consigue aliviarse al realizar la conducta. La condición adictiva de los TCI implica que el paciente dedica cada vez más tiempo en planificar y buscar recursos (materiales y familiares) para poder volver a tener contacto con la misma conducta.

El paciente tiende a abandonar sus responsabilidades laborales y familiares, y reduce de manera muy importante sus horas de sueño. Es capaz de reconocer las consecuencias negativas de sus actos, por lo que generalmente los pacientes presentan repetidos intentos fallidos de abandonar la conducta. La imposibilidad para controlar sus impulsos y el hecho de que el paciente centre todo su interés en la conducta impulsiva tiene como consecuencia directa una ruptura socio-familiar muy importante que acaba por complicar aún más la situación en la mayoría de los pacientes. En el caso concreto de la EP, además, los pacientes no son conscientes de la relación causal de estas conductas con la enfermedad, por lo que la falta de comprensión de lo que está sucediendo por parte del familiar cuidador es incluso mayor.

La prevalencia descrita de TCI asociados a la EP, teniendo en cuenta únicamente la ludopatía, la compra compulsiva y la hipersexualidad patológica -por ser las únicas entidades descritas en el DSM-IV como TCI- se encuentra entre el 6-9% de todos los pacientes con EP<sup>46-48</sup>, una cifra que se eleva hasta el 13% cuando se tiene en cuenta únicamente a aquellos pacientes en tratamiento con algún agonista dopaminérgico<sup>48</sup>.

La presencia de TCI se ha relacionado con el uso de agonistas dopaminérgicos, como un efecto de clase, sin relación con ningún agonista en concreto y sin relación con las dosis<sup>46-48</sup>, con la presencia de TCI antes del inicio de la enferme-

dad<sup>46</sup>, con una menor edad<sup>48</sup>, y con la presencia de otros trastornos afectivos como la sintomatología depresiva y la irritabilidad<sup>47</sup>. En contra de las psicosis, los TCI tienden a presentarse en pacientes con función cognitiva preservada. También de manera característica, diferentes TCI tienden a asociarse en un mismo paciente<sup>49</sup>, de manera que la detección de alguna de estas conductas nos debe mover a investigar por la presencia del resto.

La adicción a la levodopa es más frecuente en varones jóvenes, sin deterioro cognitivo, que desarrollan fluctuaciones motoras y no motoras clínicamente relevantes asociadas con la presencia de discinesias discapacitantes, bien toleradas por el paciente. Característicamente los pacientes empiezan a tomar dosis más altas a las prescritas desde las primeras fases de la EP, cuando aún no han desarrollado fluctuaciones ni discinesias, generalmente en relación a quejas somáticas sin relación con los síntomas cardinales de la enfermedad<sup>50</sup>.

Como ya hemos señalado, el patrón adictivo de la conducta se asocia con problemas socio-familiares, porque el paciente centra todos sus intereses y preocupaciones en el consumo de la medicación dopaminérgica, y por la presencia cada vez más intensa de las complicaciones motoras y no motoras características de la EP (disforia, irritabilidad y depresión en 'off' alternando con hipomanía e hiperactividad en 'on'). El manejo de la adicción a la levodopa, una vez ya se han instaurado las complicaciones motoras complejas, es muy difícil dado el claro empeoramiento motor y afectivo que experimenta el paciente al intentar disminuir las dosis de medicación.

La prevalencia de adicción a la levodopa descrita en una unidad de trastornos del movimiento fue del 3,5%<sup>51</sup>. En esta muestra de pacientes también se encontró una asociación de la adicción a la levodopa con otros TCI, así como con el antecedente de trastornos afectivos u otros TCI antes del inicio de la EP<sup>51</sup>, lo que sugiere la existencia de una susceptibilidad personal en este subgrupo de pacientes.

Una de las características comunes y más relevantes de todos los TCI es la pobre respuesta a los tratamientos farmacológicos y psicológicos disponibles en la actualidad, por lo que el conocimiento de sus factores predisponentes, así como un diagnóstico lo más precoz posible, son dos de los pilares más importantes en el manejo de los TCI asociados a la EP. En este sentido, se ha podido observar que los pacientes con adicción a la levodopa, de la misma manera que las poblaciones de toxicómanos estudiadas, presentan de manera característica una personali-

dad buscadora de nuevas sensaciones (*novelty-seeking*)<sup>52</sup>.

La ludopatía es otro de los TCI que se ha descrito con mayor frecuencia en la EP que en la población general<sup>53, 54</sup>. La ludopatía asociada a la EP tiende a ser grave, con un alto impacto sobre las relaciones socio-familiares, y con pobre respuesta al manejo de las medicaciones dopaminérgicas o al uso de fármacos antidepresivos o neurolepticos<sup>55</sup>. Aunque inicialmente se relacionó directamente con el uso de pramipexol, y en menor medida con el ropinirol<sup>55</sup>, estudios prospectivos más recientes muestran la ludopatía y el resto de TCI relacionados con todos los agonistas dopaminérgicos (efecto de clase), sin una clara relación con las dosis, y con una mayor prevalencia en pacientes en tratamiento combinado con levodopa<sup>56</sup>.

Dos estudios prospectivos muestran que entre un 3,5%<sup>56</sup> y un 6%<sup>57</sup> de los pacientes con EP presentan ludopatía, en comparación con el 0,5-3% de la población general<sup>53, 54</sup>. Además del tratamiento dopaminérgico, la ludopatía se ha asociado con una menor edad y con la presencia de TCI antes del inicio de la EP. La disminución de las dosis de agonistas dopaminérgicos se ha descrito asociada con una mejoría de la clínica adictiva<sup>55</sup>, pero en otras ocasiones esta conducta no consigue ninguna mejoría clínica<sup>53</sup>, y actualmente no existen datos sobre la utilidad del tratamiento neuroleptico en estos pacientes.

Finalmente, otra de las conductas previamente descritas en el mundo de la toxicomanía que posteriormente se ha visto asociada a la EP es el *punding*. El término *punding* surge de la jerga de los adictos a las anfetaminas y la cocaína de los países nórdicos; significa 'mente bloqueada', y describe la presencia de actos motores complejos y estereotipados para cada paciente en relación con el efecto psicotrópico de estas drogas, así como con el efecto de la medicación dopaminérgica.

Desde el año 1994<sup>58</sup>, se han descrito varias series de pacientes con EP<sup>59-60</sup> con conductas estereotipadas y repetitivas, con un patrón de conducta adictivo muy similar al descrito en adictos a la cocaína y las anfetaminas, cuyo efecto placentero se basa en un aumento rápido e importante de niveles de dopamina a nivel cerebral. La conductas de *punding* descritas en la EP se basan en la presencia de conductas estereotipadas, habitualmente en relación con sus ocupaciones o aficiones previas, y que se acompañan de una sensación subjetiva de fascinación y placer.

Junto con la sensación placentera se vuelven a manifestar las características adictivas ya descri-

tas, con las consecuencias sobre el funcionalismo familiar y social ya apuntadas. En concreto, se ha descrito la manipulación repetitiva y fascinadora de aparatos electrónicos, la acumulación, clasificación y ordenación obsesiva de objetos y la aparición de nuevas aficiones o la intensificación adictiva de aficiones previas.

Un estudio retrospectivo detectó que hasta el 14% de los pacientes con EP en tratamiento con dosis equivalentes de levodopa superiores a 800 mg/día presentan *punding*<sup>61</sup>, de nuevo en asociación con pacientes de menor edad, con fluctuaciones motoras, función cognitiva preservada, y tratamiento combinado de levodopa con agonistas dopaminérgicos.

Finalmente, la hipersexualidad patológica, descrita especialmente en pacientes varones y en hasta el 2,4% de todos los pacientes con EP<sup>49</sup>, las compras compulsivas (0,7%)<sup>49</sup> con grandes pérdidas de dinero asociadas, las ingestas impulsivas, o la adicción a las computadoras<sup>62</sup>, deben ser tenidas en cuenta como conductas que pueden llegar a tener un alto impacto disruptor sobre la calidad de vida del paciente. Además, pasan fácilmente desapercibidas por el clínico:

en los estudios prospectivos para evaluar la presencia de ludopatía en la EP, sólo un 15% de las historias clínicas reflejaban el problema, y ningún paciente con *punding* creía su condición relacionada con la EP. La importancia de la prevención y detección precoz de los TCI exige una especial atención a este nuevo tipo de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la EP.

### Conclusiones

Los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la EP son frecuentes y graves, y, en ocasiones, como en el caso de los trastornos afectivos, acompañan a la sintomatología motora desde sus primeras fases o incluso antes de que ésta aparezca. La dificultad en el diagnóstico preciso de la depresión y la apatía, la facilidad con la que pueden pasar desapercibidas tanto las alucinaciones como los TCI, así como el alto impacto sobre la calidad de vida del paciente y sus familiares que estos trastornos generan, debería condicionar una actitud de especial atención y dedicación clínica en aquellos neurólogos que pretenden abordar la EP de una manera más integral.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Goetz GC, Chmura TA, Lanska DJ. The basal ganglia: MDS-sponsored History of Movement Disorders Exhibit, June 2000. *Movement Disorders* 2001; 16: 152-161.
- 2.- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- 3.- Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 2431-2445.
- 4.- Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004; 127: 791-800.
- 5.- Mandell AJ, Markham C, Fowler W. Parkinson's syndrome, depression and imipramine. A preliminary report. *Calif Med* 1961; 95: 12-14.
- 6.- Damasio AR, Lobo-Antunes J, Macedo C. Psychiatric aspects in Parkinsonism treated with L-dopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 502-507.
- 7.- Harper RW, Knothe BU. Coloured Lilliputian hallucinations with amantadine. *Med J Aust* 1973; 1: 444-445.
- 8.- Asnis G. Parkinson's disease, depression, and ECT: a review and case study. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 191-195.
- 9.- Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ. Hallucinations in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 434-440.
- 10.- Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 134-139.
- 11.- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, Cummings JL. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 492-496.
- 12.- Aarsland D, Bronnick K, Ehart U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in patients with PD and dementia: Frequency, profile and associated caregiver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Jul 4; [Epub ahead of print].
- 13.- Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 784-788.

- 14.- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308-312.
- 15.- Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 443-454.
- 16.- Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Teson A, Sabe L, Merello M, Leiguarda R. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 29-33.
- 17.- Lieberman A. Depression in Parkinson's disease - a review. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 1-8.
- 18.- Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, Clinical Manifestations, etiology, and Treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 187-196.
- 19.- Nakao M, Yano E. Somatic symptoms for predicting depression: one-year follow-up study in annual health examinations. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60: 219-225.
- 20.- Leentjens AFG, Marinus J, Van Hilten JJ, Lousberg R, Verhey FRJ. The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in PD. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2003; 15: 74-77.
- 21.- Hoogendijk WJG, Sommer C, Tissingh G, Deeg JH, Wolters EC. Depression in Parkinson's Disease. The impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics* 1998; 39: 416-421.
- 22.- Marsh L, McDonald W, Cummings JL, Ravina B, and the NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease. Provisional Diagnostic criteria for Depression in Parkinson's Disease: Report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2006; 21: 148-158.
- 23.- Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003012.
- 24.- De la Fuente-Fernandez R, Stoessl AJ. The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2002; 25: 302-306.
- 25.- Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Stebbins GT. Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology* 2000; 54: 710-714.
- 26.- Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, Bilker WB, Balderston C, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord* 2005 Sep; 20 (9): 1161-1169.
- 27.- Wermuth L, Sørensen PS, Timm S, et al. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram: a placebo-controlled trial. *Nord J Psychiatry* 1998; 52: 163-169.
- 28.- Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, et al. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 552-554.
- 29.- Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314-1322.
- 30.- Marin RS. Apathy: A neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1991; 3: 243-254.
- 31.- Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex - basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006; 16: 916-928.
- 32.- Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, Frattola L, Appollonio I. Correlates of apathy in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2002; 17: 366-371.
- 33.- Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 636-642.
- 34.- Starkstein SE. Correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 134-139.
- 35.- Kirsch-Darrow L, Fernandez HF, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 67: 33-38.
- 36.- Moskovitz C, Moses H 3rd, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 669-675.
- 37.- Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733-745.
- 38.- Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 734-738.
- 39.- Papapetropoulos S, Argyriou AA, Ellul J. Factors associated with drug-induced visual hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol* 2005; 252: 1223-1228.
- 40.- Fenelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology* 2006; 66: 93-98.
- 41.- Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 605-610.
- 42.- Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Steimer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 2078-2082.
- 43.- Goetz CG, Fan W, Leurgans S, Bernard B, Stebbins GT. The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 713-716.
- 44.- Mossiman UP, Rowan EN, Partington CE, Collerton D, Littlewood E, O'Brien JT, Burn DG, McKeith IG. Characteristics of hallucinations in PD dementia and DLB. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14:153-160.

- 45.- Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucination in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 669-671.
- 46.- Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC, Bangen KJ, Turner DA, Glover GJ, Gabrieli JDE. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations An fMRI study. *Neurology* 2004; 63: 1409-1416.
- 47.- Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 969-973.
- 48.- Ponton G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1258-1261.
- 49.- Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1254-1257.
- 50.- Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with PD on dopamine therapies. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 423-428.
- 51.- Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, Mecocci G. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in PD. *Mov Disord* 2005; 20: 77-81.
- 52.- Evans AH. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in PD. *Neurology* 2005; 65: 1570-1574.
- 53.- Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, Jimenez-Jimenez FJ, Villanueva C, Orti-Pareja M, Bermejo F. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000; 15: 869-872.
- 54.- Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61: 422-423.
- 55.- Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 1377-1381.
- 56.- Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66: 1750-1752.
- 57.- Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* Oct 15. Epub ahead of print.
- 58.- Friedman JH. Punding on levodopa. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 350-351.
- 59.- Kurlan R. Disabling Repetitive Behaviors in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2004; 19: 433-469.
- 60.- Meseguer Gancedo E, Garcia Ruiz PJ. Punding in Parkinson's disease. *Neurologia* 2002; 17: 228.
- 61.- Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004; 19: 397-405.
- 62.- Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006; 21: 524-529.

## Comentarios bibliográficos

### ► **Ensayo clínico de futilidad, aleatorizado y doble ciego, de creatina y minociclina en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadio precoz**

The NINDS NET-PD Investigators.  
*Neurology* 2006; 66: 664-671.

Creatina y minociclina han demostrado potencial actividad neuroprotectora en modelos experimentales preclínicos de Enfermedad de Parkinson (EP). En este trabajo, los autores realizan un ensayo clínico de futilidad para valorar si creatina y/o minociclina pueden seguir siendo investigados como alternativa terapéutica en la EP. Los estudios de "futilidad" son ensayos en fase II que comparan la eficacia de un fármaco con la obtenida en estudios previos considerados como controles históricos. Si el nuevo fármaco alcanza el objetivo marcado en relación con el control histórico, se considera que puede probarse su utilidad en estudios de fase III. Si, por el contrario, se considera como "fútil" no seguirá un desarrollo clínico ulterior y se abandonará su investigación.

El presente ensayo se realizó de manera multicéntrica en varios hospitales americanos y fue patrocinado por el NINDS. Los pacientes incluidos fueron hombres o mujeres mayores de 30 años, con diagnóstico de EP en los 5 años previos a la inclusión y que no precisaban tratamiento sintomático para su EP en el momento de la inclusión. El diagnóstico de EP se realizó en base a tener 2 de los 3 síntomas cardinales (temblor, rigidez y bradicinesia) y que su presentación fuera asimétrica. Tras la inclusión, los enfermos fueron aleatorizados a recibir creatinina (10 gr/día) + placebo de minociclina, placebo de creatina + minociclina (200 mg/día) o placebo de creatina + placebo de minociclina.

La variable primaria de respuesta fue el cambio en la puntuación total en la UPDRS al cabo de 12 meses de la inclusión o hasta el momento en que requerían tratamiento sintomático. Para analizar la "futilidad" de los fármacos de estudio se tuvo en cuenta el cambio producido en la UPDRS en el estudio DATATOP. Los investigadores definen que si el incremento en la puntuación total de la UPDRS era inferior al 70% del encontrado en el brazo placebo del DATATOP, la droga en estudio (creatina o minociclina) no puede considerarse como "fútil". Como en el estudio DATATOP el incremento medio a los 12 meses de la UPDRS fue 10,65 en el brazo placebo, queda definido en 7,46 el umbral para

considerar alguna de las drogas de este estudio como "fútil" o no.

En total se incluyeron 207 pacientes: 67 en el grupo creatina, 66 en grupo minociclina y 67 en el placebo. El cambio medio en la puntuación total en la UPDRS al final del estudio fue 5,6 para el grupo creatina, 7,09 para minociclina. Dado que ninguno de estos 2 grupos superaron el umbral predefinido, los investigadores consideran que la investigación no demuestra la inutilidad de estas drogas, por lo que reúnen criterios para considerar futuros estudios clínicos.

El cambio medio en el grupo placebo fue 8,39, cayendo por fuera del IC al 95% del control histórico del DATATOP (9,63-11,67), por lo que se realizó un segundo análisis que incluía el grupo placebo del DATATOP y el grupo placebo del presente estudio. Con este nuevo análisis, el valor umbral disminuyó a 7,2, por lo que tanto la creatina como la minociclina siguen sin poder ser rechazadas como "sin utilidad" en la EP.

El 48% de los enfermos incluidos en el estudio requirieron tratamiento sintomático durante el curso del ensayo. Los que no precisaron tratamiento sintomático tuvieron un incremento en la UPDRS de 4,35, frente a 12,36 de los que recibieron levodopa y 8,98 de los que recibieron agonistas dopaminérgicos. Los cambios observados en la UPDRS fueron más marcados en la subescala motora.

Catorce pacientes presentaron efectos adversos graves, aunque en ningún caso fue probado como relacionados con los fármacos a estudio. En el grupo de minociclina el 21% suspendieron precozmente la medicación, frente al 7% en el grupo de creatina y 6% en el grupo placebo.

Los autores concluyen que tanto creatina como minociclina deben seguir siendo investigados en estudios en fase III para valorar si interfieren con la progresión de la EP a largo plazo.

### ► **Estudio randomizado controlado con placebo sobre el agonista nicotínico SIB-1508Y en la enfermedad de Parkinson**

The Parkinson Study Group.  
*Neurology* 2006; 66: 408-410.

El deterioro cognitivo con anomalías en las funciones ejecutivas, reducción en la velocidad de procesamiento, trastornos en el proceso visuo-espacial, etc..., se ven frecuentemente en la enfermedad de Parkinson. Estas anomalías pueden NO responder al tratamiento dopaminérgico.

Sabemos que la alteración en la neurotransmisión colinérgica puede jugar un importante papel en las disfunciones de la EP; y estudios *postmortem* han demostrado pérdida del número de terminaciones colinérgicas en el núcleo basal de Meiner, y estudios PET han puesto de manifiesto disfunción de la actividad colinérgica cortical.

El aumento de la neurotransmisión nicotínica colinérgica podría, por lo tanto, ser beneficiosa en aspectos tales como la disfunción cognitiva que acompaña a la EP.

La SIB 1508Y (altiniclina: *5-etinil-3-1-metil-2-pirrolidil maleato de piridina*), es un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina, selectivo para el subtipo de receptor (alfa4 beta2). *In vivo* e *in vitro* ha demostrado aumentar el *release* de dopamina en el estriado y en las terminaciones límbicas y aumentar las concentraciones de acetilcolina en territorios frontal e hipocampal.

En modelos de EP en roedores y primates ha demostrado obtener una mejoría en la ejecución motora, aumentando la viveza, la atención y las capacidades de ejecución mental tras su tratamiento.

Estos hallazgos significan que el SIB 1508Y puede contribuir a la mejoría en el deterioro motor y cognitivo. Induciendo de esta manera al inicio de un estudio de dosis -rango con SIB 1508Y en pacientes con EP que comienzan a requerir tratamiento dopaminérgico.

### Método

Se trata de un estudio fase II, multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo realizado por el Parkinson Study Group y financiado por Sibia Neurosciences. Para valorar la seguridad y tolerabilidad del SIB 1508Y en pacientes con EP que requieren, pero que todavía no están tomando tratamiento dopaminérgico.

**Sujetos:** H y M con EP < de 7 años de evol. sólo en tratamiento con selegilina (no otros fármacos). Estado H&Y <3 y UPDRS < de 3 en temblor. MEC de 24 >. Estudian 80 pacientes randomizados a:

- 10 mg BID
- 20 mg QD.
- 20 mg BID.
- 40 mg BID dosis de comienzo 2,5 mg QD.

Después de 4 meses de reclutamiento, el protocolo fue corregido, incluyendo grupos de bajas dosis de tratamiento, randomizándose 45 nuevos sujetos, a las siguientes dosis:

- 2,5 mg QD.
- 5 mg QD.
- 10 mg QAM.
- 10 mg QPM.

**Evaluando:** la frecuencia y la severidad de los efectos adversos (tolerabilidad y eficacia o mejoría).

**Análisis estadístico:** de la seguridad, de la tole-

rabilidad y de la eficacia (cambios de mejora en la UPDRS y test cognitivos).

### Resultados

**Características basales:** los 32 sujetos enrolados en el estudio original no se encontraron diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento excepto para el Test de Órdenes digitales que mejoró en los grupos de 10 y 40 mg de tto.

45 sujetos del grupo corregido (añadido) mostraron alta incidencia de enfermedad renal en el grupo de 10 mg QAM, que en otros grupos.

**Análisis de tolerabilidad:** en el estudio original, sólo el 62% completaron el estudio por efectos secundarios muchas veces intolerables y otras muy graves (trombocitopenia, cefalea, etc...). En el estudio de ampliación que completaron 45 pacientes, se requirió reducción de dosis en 3 de ellos por efectos 2º (hipotensión y otros...).

**Análisis de seguridad:** efectos adversos se reportaron en el 10% de todos los casos (cefalea, hipo TA, debilidad, na, vo, temblor, estreñimiento, letargo, etc... Náusea y vómitos > frecuencia a dosis de 40 mg BID. Sería trombocitopenia a dosis de 20 mg. Y no se encontraron anomalías ECG ni en signos vitales ni en otros análisis clínicos.

**Resultados de eficacia:** no se encontraron mejorías significativas entre la basal y a las 4 semanas en las baterías de test realizadas (UPDRS, y test cognitivos).

### Conclusiones

Demuestra que entre dosis de 2,5 mg y 10 mg QD el SIB-1508Y es bien tolerado. Pero mayores dosis producen efectos secundarios e intolerabilidad.

No ha conseguido mejoría en los aspectos motores ni cognitivos en los pacientes estudiados. Y aunque el producto ha demostrado su eficacia en monos parkinsonianos, no lo ha demostrado en humanos a las dosis estudiadas y ha producido importantes efectos secundarios que no justifican su utilización futura.

Posiblemente se requerirá en el futuro el desarrollo de nuevos fármacos agonistas colinérgicos de los receptores nicotínicos que a través de parches u otras vías de administración minimicen el problema de intolerabilidad de este estudio.

No parece pues, en absoluto, que se trate de un fármaco que pueda resultar útil en el paciente EP.

### ▀ A randomized controlled trial of etildopa in patients with parkinson disease who have motor fluctuations

Parkinson Study Group.

*Arch Neurol* 2006; 63: 210-216.

Las complicaciones motoras de la enfermedad de Parkinson (EP) suponen una limitación importan-

te con el paso del tiempo. Se ha comprobado que el retraso "on" es en buena parte responsable del tiempo total "off". En otras palabras, en muchas ocasiones el problema no consiste en hacer que los niveles de levodopa sean más estables sino que el efecto sea más rápido.

Ya se ha comprobado que los pacientes con EP avanzada dependen en gran manera de la farmacocinética de la levodopa, y ésta es caprichosa, con grandes variaciones en absorción (Kurlan R, et al. *Neurology* 1988; 38: 419-421). Por si esto fuera poco, se sabe muy bien que los pacientes con EP poseen una cinética intestinal perezosa, una verdadera "bradicinesia intestinal", y esto contribuye a la lentitud en la absorción de levodopa (Djartti R, et al. *Neurology* 1996; 46: 1051-1054).

Hasta el momento, las estrategias para solventar la larga latencia de acción incluían el empleo de la apomorfina, fármaco relativamente rápido; el uso de levodopa en suspensión y el empleo de infusiones de levodopa intraduodenal (Swope D, et al. *Neurology* 2004; 62 (s): 27-31).

La etil-levodopa (E-LD) es una nueva preparación, realmente un profármaco que se hidroliza con rapidez a levodopa y etanol mediante esterasas del tracto gastrointestinal. La E-LD es más soluble y toma menos tiempo su paso al intestino delgado. Algunos estudios iniciales fueron prometedores, el fármaco conseguía una reducción de latencia de la fase "on" frente a la levodopa Standard.

Para confirmar estos hallazgos, el Parkinson Study Group realizó un ensayo realmente monumental. Más de 300 pacientes con EP moderado-avanzado de 44 centros en Estados Unidos y Canadá (¡y una lista de investigadores que llena una página!). El estudio, randomizado y doble ciego, consistía en la sustitución de la levodopa Standard por E-LD en la mitad de los pacientes. La valoración clínica se basaba en diarios rellenados por el paciente (tarea complicada, sólo valorable en pacientes muy entrenados).

El resultado del estudio no fue positivo; la E-LD no resultó diferente frente a la levodopa Standard en las medidas analizadas. Sin embargo, como los mismos investigadores reconocen, el resultado negativo podría deberse a limitaciones inherentes al diseño del estudio, limitado a los diarios de los pacientes. Es una pena que no se haya acompañado un estudio tan completo con un subestudio farmacológico encaminado a determinar (al menos en un subgrupo de pacientes) los niveles de levodopa plasmática con el tiempo. Tampoco se realizó un perfil de fluctuaciones con estudio motor objetivo en condiciones comparables. En cualquier caso, el estudio es negativo y por el momento tendremos que recurrir a otras opciones terapéuticas para disminuir la latencia de acción de los fármacos disponibles.

Donepezilo para la demencia en la enfermedad de Parkinson: un estudio cruzado, con control placebo, a doble ciego y aleatorizado

Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, Fernández HH, Ttrieschmann MM, Reichwein S, Simuni T. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 934-939.

Antecedentes: la enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa del adulto más frecuente (después de la enfermedad de Alzheimer).

Los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen mayor riesgo que los controles para desarrollar demencia y la incidencia de demencia en pacientes con la enfermedad en el curso de 3-4 años es del 30%.

A pesar de la importancia de la demencia en los pacientes con enfermedad de Parkinson se han realizado pocos ensayos clínicos terapéuticos en este campo.

El donepezilo es un inhibidor de la acetilcolinesterasa que ha demostrado mejorar la función cognitiva y las actividades de vida diaria en la enfermedad de Alzheimer. Dos ensayos clínicos anteriores a este estudio, con pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia tratados con donepezilo, obtuvieron resultados dispares; uno concluyó que el tratamiento conseguía de forma significativa una ligera mejoría en el Mini Mental Status Examination, y el otro no obtuvo cambio alguno.

Asimismo, se ha advertido que los efectos colinérgicos podrían deteriorar los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson.

Objetivos: la finalidad de este estudio es establecer la eficacia de donepezilo para el tratamiento de la demencia en la enfermedad de Parkinson y la seguridad de su uso.

Método: se trata de un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y cruzado, en el que se incluyeron 22 pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia, en cuatro centros.

Los pacientes se distribuyeron al azar en dos grupos: unos (11) recibieron inicialmente tratamiento con donepezilo 5-10 mg diarios durante 10 semanas, y tras 6 semanas de descanso y lavado, tratamiento con placebo otras 10 semanas; y los otros (11) al revés, inicialmente el mismo placebo durante 10 semanas, 6 semanas de lavado y posteriormente 10 semanas con donepezilo a misma dosis.

Variable principal: la medida del ADAScog (Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive Subscale).

Variables secundarias: el Mini Mental Status Examination y el Mattis Dementia Rating Scale (MDRS); se midió, además, la Clinical Global Impression of Change (CGI), la psicosis y la Brief Psychiatric Rating Scale.

La seguridad del tratamiento se valoró a través

de encuesta telefónica, efectos adversos e intercurrentes, y el impacto del tratamiento sobre la función motora y el parkinsonismo se midió con la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).

**Resultados:** de 28 pacientes seleccionados, fueron aleatorizados y estudiados 22, desde octubre del 2001 a febrero del 2003, de los cuales se retiraron 3 en el primer período, que se excluyeron del análisis de eficacia (n: 19) pero permanecieron en el análisis de seguridad, y en el segundo período otros 3 no se retiraron del estudio pero interrumpieron su tratamiento.

El análisis de los resultados sobre la eficacia del tratamiento mostró una tendencia a mejorar la puntuación del ADAScog de 1,9 puntos (más baja) en el tratamiento comparado con el placebo sin ser estadísticamente significativa.

Respecto a las variables secundarias cognitivas del estudio los autores encontraron un beneficio estadísticamente significativo con una puntuación 2 puntos superior en el Mini Mental Status Examination ( $p = 0,0044$ ) en el grupo de donepezilo y ningún cambio en el Mattis Dementia Rating Scale, ni en el Brief Psychiatric Rating Scale. Se mejoró en un significativo 0,37 puntos la Clinical Global Impression of Change con donepezilo ( $p = 0,055$ ).

El análisis de resultados sobre seguridad: donepezilo fue bien tolerado y la mayoría de sus efectos adversos fueron leves. Aparecieron efectos adversos en 11/21 pacientes con donepezilo y en 9/20 con placebo. Los más frecuentes fueron agravamiento de psicosis y agitación, pero con igual frecuencia en ambos grupos.

De los 3 pacientes que se retiraron del estudio en el primer período, 2 recibían donepezilo y presentaron psicosis y arritmia y uno placebo y presentó psicosis. No se agravaron los síntomas de la enfermedad de Parkinson medidos a través de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

**Discusión:** los autores exponen un cierto efecto, escaso, de donepezilo en la función cognitiva de los pacientes con demencia y enfermedad de Parkinson. Más evidente en el Mini Mental Status Examination y sobre todo en la impresión clínica global medida con la Clinical Global Impression of Change. Opinan que la posible mejoría de donepezilo en la atención

y la conducta más que directamente en la memoria podría explicar la divergencia entre los buenos resultados obtenidos en la impresión clínica de cambio respecto a los módicos resultados de las medidas cognitivas.

Con este estudio los autores afirman que donepezilo fue bien tolerado por los pacientes y que no agravó sus síntomas motores.

Según los autores es posible que la pequeña dimensión del estudio constituya una limitación metodológica para la interpretación de sus resultados. Si se incluyera un número mayor de pacientes sus resultados podrían ser más beneficiosos como en otros ensayos. Además, el cruce entre períodos de tratamiento y placebo podría oscurecer los verdaderos efectos del tratamiento (por efectos persistentes de donepezilo en el período placebo).

Los autores resaltan también que el estudio examina los beneficios y efectos a corto plazo de donepezilo y que sería conveniente analizar sus efectos a largo plazo en la enfermedad de Parkinson.

**Conclusiones:** a pesar de ser este estudio pequeño, es el mayor ensayo clínico de un inhibidor de acetilcolinesterasa en la enfermedad de Parkinson y demencia, aleatorizado, ciego y con control placebo publicado.

El estudio concluye que donepezilo fue bien tolerado y no empeoró la enfermedad de Parkinson. Puede haber un beneficio discreto en aspectos de función cognitiva. El posible efecto clínico medido con CGI se reflejó en una de las escalas cognitivas en este estudio.

Las opciones de tratamiento de la demencia en la enfermedad de Parkinson son limitadas. Se ha demostrado que los agentes dopaminérgicos sólo producen mejorías limitadas y a corto plazo en el funcionamiento cognitivo. Una considerable y creciente literatura científica apoya la hipótesis que fármacos colinérgicos podrían mejorar los trastornos cognitivos así como las alucinaciones.

Este artículo añade nueva evidencia al respecto. Según una reciente revisión basada en la evidencia (*Neurology* 2006; 66: 996-1002) se trata de un estudio considerado clase I del cual se debe desprender una recomendación de Nivel B (eficacia probable).

# Agenda

## ENERO

- **3rd International Congress on Multiple System Atrophy**  
Ciudad: Innsbruck (Austria).  
Fecha: 12-13 enero 2007.  
Más información: <http://www.emsa-sg.org>
- **8th International IACFS Conference on Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia and other Related Illnesses**  
Ciudad: Florida (USA).  
Fecha: 12-14 enero 2007.  
Más información: <http://www.aacfs.org>
- **The 5th International Congress on the Improvement of the Quality of Life on Dementia, Parkinson's disease, Epilepsy, MS and Muscular Disorders**  
Ciudad: Catania (Italia).  
Fecha: 25-30 enero 2007.  
Más información: <http://www.forumcongress.com/qol>

## FEBRERO

- **1st International Symposium on Neuroimaging in Parkinson's Disease**  
Ciudad: Innsbruck (Austria).  
Fecha: 2-3 febrero 2007.  
Más información: [www.movementdisorders.org/meetings/neuroimaging07](http://www.movementdisorders.org/meetings/neuroimaging07)
- **World Association of Sleep Medicine, Second World Congress**  
Ciudad: Bangkok (Tailandia).  
Fecha: 4-8 febrero 2007.  
Más información: <http://www.wasm20007.org>
- **I Seminario Internacional de Neurociencias Cognitivas Aplicadas y Neuropedagogía**  
Ciudad: Barranquilla (Colombia).  
Fecha: 15-16 febrero 2007.  
Más información: <http://www.revneurolog.com/Reunion/listareuniones.asp?t=0>
- **The 3rd Annual Update Symposium on Clinical Neurology and Neurophysiology**  
Ciudad: Tel Aviv (Israel).  
Fecha: 19-21 febrero 2007.  
Más información: <http://www.neurophysiology-symposium.com>

- **Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice**  
Ciudad: Barcelona (España).  
Fecha: 23 febrero 2007.  
Más información: <http://www.movementdisorders.org/meetings/index.shtml>

## MARZO

- **IIPC (International Plasma Protein Congress)**  
Ciudad: Viena (Austria).  
Fecha: 6-7 marzo 2007.  
Más información: <http://www.ippc2007.com>
- **8th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Progress and New Perspectives**  
Ciudad: Salzburgo (Austria).  
Fecha: 14-18 marzo 2007.  
Más información: <http://www.kenes.com/adpd>
- **IX Congreso Nacional de Neuropsicología Pediátrica**  
Ciudad: León (México).  
Fecha: 15-17 marzo 2007.  
Más información: <http://www.revneurolog.com/Reunion/listareuniones.asp?t=0>
- **6th Conference 'Public Benefit For The Disabled' (Polish Association of Disabled People)**  
Ciudad: Kracovia (Polonia).  
Fecha: 25-27 marzo 2007.  
Más información: <http://www.pson.ip.krakow.pl>

## ABRIL

- **Congreso caribeño cerebrovascular**  
Ciudad: Santiago de Cuba (Cuba).  
Fecha: 12-14 abril 2007.  
Más información: <http://www.revneurolog.com/Reunion/listareuniones.asp?t=0>
- **I Simposio Latinoamericano de Monitorización Neurofisiológica**  
Ciudad: Montevideo (Uruguay).  
Fecha: 19-22 abril 2007.  
Más información: <http://www.revneurolog.com/Reunion/listareuniones.asp?t=0>
- **XV Congreso de la Academia Iberoamericana de Neurología Pediátrica (AINP)**  
Ciudad: Panamá (República de Panamá).  
Fecha: Del 25-27 abril 2007.  
Más información: <http://www.revneurolog.com/Reunion/listareuniones.asp?t=0>

### ENVÍO DE MANUSCRITOS

1.- Los trabajos deberán ser enviados para su publicación a Revista Española de Trastornos del Movimiento. Editorial Línea de Comunicación, calle Concha Espina, 8º, 1º derecha, 28036 Madrid. Los trabajos se remitirán por correo electrónico (informacion@lineadecomunicacion.com) o en soporte digital junto con una copia impresa, indicando el procesador de textos utilizado.

2.- Los trabajos serán evaluados para su publicación siempre en el supuesto de no haber sido ya publicados, aceptados para publicación o simultáneamente sometidos para su evaluación en otra revista. Los originales aceptados quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de Revista Española de Trastornos del Movimiento.

3.- La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Asimismo, y cuando lo estime oportuno el Consejo Editorial, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días a partir de la recepción del citado informe.

### SECCIONES DE LA REVISTA

**REVISIONES:** trabajos amplios sobre un tema de actualidad, donde el autor estudia el tema y revisa la bibliografía escrita hasta la fecha sobre éste.

**ORIGINALES:** trabajos de tipo prospectivo, de investigación clínica, farmacológica o microbiológica, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La extensión máxima del texto será de 15 folios y se admitirán 8 figuras y/o tablas, equivalente a 6 páginas de revista incluyendo figuras, tablas, fotos y bibliografía.

**ORIGINALES BREVES (NOTAS CLÍNICAS):** trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios y 4 figuras y/o tablas.

**CARTAS AL DIRECTOR:** comentarios relativos a artículos recientes de la revista, así como observaciones o experiencias que, por su extensión o características, puedan ser resumidas en un texto breve; se admite una tabla y/o figura y un máximo de 10 citas bibliográficas.

**OTRAS SECCIONES:** crítica de libros: textos breves (una página de 2.000 espacios) de críticas de libros para su publicación. Asimismo, se publicarán en la sección agenda los congresos, cursos y reuniones relacionados que se remitan.

### PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

Los originales deberán ser mecanografiados a doble espacio (30 líneas, 60 pulsaciones), en DIN-A4 por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, y con las páginas numeradas correlativamente.

**ESTRUCTURA:** el trabajo, en general, deberá estar estructurado en diversos apartados: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. En trabajos especialmente complejos podrán existir subapartados que ayuden a la comprensión del estudio.

**PRIMERA PÁGINA:** en la primera página figurarán en el orden que se citan:

- 1.- Título: debe ser conciso e informativo.
- 2.- Nombre completo - sin abreviaturas - y apellidos del autor o autores.
- 3.- Centro y Departamento en que se realizó el trabajo.
- 4.- Nombre del autor y dirección postal.
- 5.- Título corto, inferior a 40 caracteres.

**RESUMEN CON PALABRAS CLAVE:** se acompañará un resumen en castellano de unas cuatro líneas y el mismo traducido al inglés, con palabras clave (10 máximo) también en ambos idiomas.

**BIBLIOGRAFÍA:** las citas se presentarán según el orden de aparición en el texto, con numeración correlativa en superíndices, vaya o no acompañada del nombre de los autores en el texto.

Las citas se comprobarán sobre los originales y se ordenarán según las normas de Vancouver disponibles en <http://www.icmje.org>

**ILUSTRACIONES:** se podrán publicar en blanco y negro, o a dos colores; si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación. Las microfotografías deben incluir escala de medidas.

Si las ilustraciones son originales sobre papel o transparencia, las fotos han de ser de buena calidad, bien contrastadas. No remita fotocopias.

**ILUSTRACIONES DIGITALES:** si puede aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff, con un mínimo de 300 puntos por pulgada.

Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicó originalmente.

**Un nuevo tratamiento  
para la enfermedad  
de Parkinson está  
tomando forma.**